

Guía de Práctica Clínica

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto (MMCR) con Preferencias Institucionales

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red Auna y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (ONCOPLUS, ONCO CLÁSICO PRO u ONCO CLÁSICO) contratado por el paciente.

Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD - AUNA como institución, colocando su logotipo de forma adecuada.

Código	Revisión	Fecha de Aprobación
GA.DC.G.03	00	04.06.2018
GA.DC.G.03	01	12.12.2018

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOSALUD - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico de Oncosalud
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico de Oncosalud
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico Presidente del Comité de GPC
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité
Dr. Víctor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Néstor Juárez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE RECTO (MMCR)		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Jorge León Ch.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Fernando Salas S.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Víctor Castro O.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Cristian Pacheco C.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Eduardo Payet M.	Cirugía Oncológica Abdominal	Colaborador experto
Dr. José Sullón O.	Cirugía Oncológica Abdominal	Colaborador experto
Dr. Néstor Sánchez B.	Cirugía Oncológica Abdominal	Colaborador experto
Dr. Jorge Chuquillanqui LI.	Cirugía Oncológica Abdominal	Colaborador experto
Dr. Gustavo Sarria B.	Radioncología	Colaborador experto
Dr. Alberto Lachos D.	Radioncología	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Colaborador experto
Dr. Christian Rau V.	Radioncología	Colaborador experto
Dra. Pamela Mora A.	Genética	Colaborador experto
Dra. Cilia Farias M.	Radiología	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán I	Epidemiología	Colaborador experto
MSc. Claudio Flores F.	Estadística	Colaborador experto
Dra. Karina Aliaga LI.	Oncología Médica	Coordinadora Equipo de GPC. Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la

		evidencia. Redacción de la guía y edición final.
Dra. Mariana Serrano C.	Oncología Médica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncología Médica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía

REVISOR EXTERNO GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE RECTO (MMCR)		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA/ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Christian Caglevic M.	Oncólogo Médico del Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile. Investigador en el Instituto Terapias Oncológicas Providencia (INTOP).	Revisor experto

Conflictos de interés

Para asegurar la integridad y confianza pública en las actividades que realizó el grupo elaborador, la mayoría de sus miembros declararon no tener ningún conflicto de interés en el proceso de elaboración de la guía y en el desarrollo de las recomendaciones, salvo dos de ellos que declararon conflictos de interés, pero que luego de ser evaluados por el Comité de Guías de Práctica Clínica de Oncosalud-Auna fueron considerados no relevantes.

Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Práctica Clínica y el Grupo Elaborador de Guías (GEG); inicia con la estrategia de búsqueda bibliográfica de guías relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II; realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Dando como resultado una versión preliminar de la guía, que fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada (Algoritmo N° 1).

- **Estrategia de búsqueda bibliográfica**

1. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed - Medline con los términos MESH:

(("Rectal Neoplasms"[Majr]) AND "Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) AND ("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh])

2. Se realizó la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) de Cáncer de recto en los organismos elaboradores y recopiladores de guías:

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> - National Institute for Clinical Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk/ - National Comprehensive Cancer Network (NCCN), www.nccn.org - Scottish Intercollegiate Guidelines Network http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf - Cancer Care Ontario. Program in evidence based care https://www.cancercare.on.ca/ - ESMO Clinical Practice Guideline http://www.esmo.org/Guidelines 	Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a

En base a la búsqueda realizada según términos MESH así como en organismos elaboradores y recopiladores, se encontraron 21 guías y/o consensos sobre cáncer de recto que abarcan diferentes tópicos de la enfermedad publicadas en los últimos 5 años (Anexo N° 1); las cuales pasaron una evaluación preliminar donde se valoró: el año de publicación, la descripción de la metodología y la coincidencia con nuestro tópico de estudio; siendo preseleccionadas 18 GPC (Anexo N° 2).

- Evaluación de la calidad metodológica de la GPC

Las 18 GPC fueron sometidas a una evaluación de calidad utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (1), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del GEG. Se consideró a una GPC adecuada para el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global $\geq 60\%$ y un puntaje $\geq 60\%$ en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, según acuerdo del Comité de Guías de Práctica Clínica solo 3 GPC alcanzaron una calificación satisfactoria (Tabla N° 1 y 2), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo; luego, estas recomendaciones fueron discutidas con el grupo de expertos en reuniones multidisciplinarias.

Adicionalmente, la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto contiene una revisión de los aspectos teóricos de la enfermedad como diagnóstico, seguimiento y pronóstico.

Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC

N° GPC	Guías de Práctica Clínica seleccionadas	Calificación del AGREE II
1	- Scottish Intercollegiate Guidelines Network about Rectal Cancer (SIGN)(Agosto, 2016).	89.8%
2	- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Rectal Cancer (Noviembre, 2014).	81.6%

3	- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 3.2017 (Marzo, 2017).	78.3%
---	--	-------

Tabla N° 2 : Calificación AGREE II de las GPC detallado por dominios

N° GPC	Alcance y Objetivos (%)	Participación de los implicados (%)	Rigor en la elaboración (%)	Claridad de la presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia editorial (%)	Total
1.	97.2	86.1	93.5	100	62.5	100	89.8%
2.	94.4	72.7	95.8	77.7	50	100	81.6%
3.	83.3	50	67	100	70	100	78.3%

Con respecto a las pruebas de diagnóstico por imagen se decidió en consenso aplicar la Guía de Indicaciones para la correcta solicitud de Pruebas de Diagnóstico por Imagen. Adaptada por expertos europeos en Radiología y Medicina Nuclear, junto con el Colegio de Radiólogos del Reino Unido.

- Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia

El GEG consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia, los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

- Jerarquización de la evidencia

El GEG consideró la jerarquización de la evidencia descritas en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

- La metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) se basa en formular preguntas, revisiones sistemáticas de meta-análisis y estudios randomizados así como evaluar la calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE, desde el 2009. Además, para formular recomendaciones utiliza la fuerza y dirección del sistema GRADE, dejando de lado la graduación ABCD desde el año 2013. La guía de Cáncer Colorrectal ha sido publicada en el año 2011 y revisada en Agosto 2016 manteniendo el formato ABCD (Tabla N° 3). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia 1++,SIGN)**

Tabla N° 3: Sistema de clasificación de evidencia SIGN. Guideline Development Methods

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo

	de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgo.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grado de recomendación	
Nota: El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia, esta no refleja la importancia clínica de la recomendación.	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio randomizado controlado con nivel de evidencia 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o evidencia con estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida.
B	Evidencia con estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 1++ ó 1 +.
C	Evidencia con estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
D	Evidencia con estudios de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
Punto de buena práctica	
✓	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.

- The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), desde el año 2009 utiliza la pauta GRADE modificada para evaluar la calidad de la evidencia en tratamiento y procedimientos terapéuticos. Solo difiere de GRADE en dos puntos: integra una revisión de la calidad de los estudios de coste efectividad y no utiliza etiquetas como “resumen global” para la calidad de la evidencia o la fuerza de una recomendación, sino utiliza la redacción de recomendaciones a fin de reflejar la fuerza de la recomendación (Tabla N° 4). Finalmente cabe señalar, que NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, el que es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información, utilizando para ello las herramientas ya mencionadas y la ulterior redacción de recomendaciones. La guía de Cáncer Colorrectal ha sido publicada

en el año 2011 manteniendo su metodología (2). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, NICE)**

Tabla N° 4: Sistema de clasificación de evidencia NICE

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgo.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes, casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros. La guía de Cáncer de Recto ha sido actualizada en Marzo 2017 manteniendo su metodología (3) (Tabla N° 5). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 5: Sistema de clasificación de recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- La Guía de Indicaciones para la Correcta Solicitud de Pruebas de Diagnóstico por Imágen, coordinada por la comisión europea en el año 2000(4), adopta una clasificación según el nivel de evidencia, reflejando la fuerza de la recomendación (Tabla N° 6).

Tabla N° 6: Clasificación según nivel de evidencia de las recomendaciones de pruebas de diagnóstico por imágen

Clasificación según nivel de evidencia	Se considera
A	Estudios clínicos controlados con distribución aleatoria, metaanálisis, estudios sistemáticos.
B	Sólidos estudios experimentales o de observación.
C	Otras pruebas cuya indicación se basa en la opinión de expertos y avalada por autoridades en la materia.

- Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado (5), que califica en base a 4 ítems (Tabla N° 7):

Tabla N° 7: Ítems a evaluar en el ADAPTE

Ítems de Evaluación		Tipo de Calificación		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible.			
2.	La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.			
3.	La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso.			
4.	Existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.			

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para Medicina Oncológica, Cirugía Oncológica y Radioterapia. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se planteó soluciones que variaban entre mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- Recomendaciones de manejo multidisciplinario

Participaron un total de 20 colaboradores expertos con competencias en el tema de estudio (médico oncólogo, cirujano oncólogo abdominal, radio-oncólogo, radiólogo y genetista), donde un total de 55 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

- **Sobre las recomendaciones observadas**

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en (Anexo N° 3). Se mantuvieron 8, se modificaron 18 y 10 recomendaciones fueron eliminadas por contener esquemas de tratamiento con drogas aún no comercializadas en el país, es decir no contar con registro sanitario de DIGEMID y/o el contemplar equipos/instrumentos que al momento no se encuentran disponibles en nuestro país.

- **Método para la graduación de las recomendaciones**

El sistema GRADE (6) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos (Tabla N° 8).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia. Finalmente, todas las recomendaciones, se formularon en un consenso formal.

Tabla N° 8: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 3 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto (MMCR) en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica

Clínica del Ministerio de Salud (6), mediante la aplicación del método ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

Además se realiza un priorización de la recomendación, según las preferencias institucionales, para esto se utiliza el término “**preferido**”, el cual es colocado inmediatamente debajo del GRADE

- **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés (definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema), consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de CCR a través de una plataforma web donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de la utilidad de la GPC, así como evaluar la claridad de las recomendaciones haciendo uso de una encuesta simple (Anexo N° 4). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés así como el aporte del revisor externo. Las herramientas utilizadas fueron formato impreso colocado en un lugar visible y de fácil acceso dentro de las áreas de consulta externa y hospitalización, la publicación dentro de la página web institucional. La difusión a los pacientes se realizó a través de paneles y videos promocionales.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron solo 2 indicadores básicos para medir la adherencia a las recomendaciones vertidas en la GPC (Anexo N° 5).

- **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales para su aplicación**

Dentro de los factores facilitadores contamos con médicos oncólogos que son referentes nacionales e internacionales en el campo de su competencia. La actualización del personal de salud es garantizada a través de la participación continua de nuestros especialistas en congresos internacionales y latinoamericanos donde se toman las decisiones más relevantes en el campo de la oncología aplicada a la práctica clínica.

La toma de decisiones en la atención de salud del paciente se realiza luego de una reunión multidisciplinaria llevando consigo la opinión y preferencia del paciente como eje primordial para la toma de decisiones; por lo que, en la presente guía se hizo partícipe a los pacientes, a través de una encuesta simple para conocer su perspectiva de la aplicación de una GPC para el manejo de las neoplasias (Tabla N° 9).

Oncosalud con el respaldo del Grupo Auna, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Una barrera organizativa potencial para su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Una de las motivaciones para el desarrollo de las guías es que el paciente se empodere sobre las mejores opciones de manejo disponibles y pueda tomar una decisión más sólida al momento de optar por un tipo de cobertura.

- **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría al usuario diana se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud.

- Procedimiento de actualización

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un panel permanente conformado por los coordinadores logísticos y un colaborador experto de cada área (Anexo N° 6), encargados de la monitorización de la GPC en forma regular y de la actualización de búsqueda bibliográfica, así como de los cambios en la práctica clínica basada en evidencia. El GEG acordó en reunión que la actualización de la GPC será anual y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

- Puntos de vista y preferencias de la población diana

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía de práctica clínica para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

Tabla N° 9: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica

<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención? <ol style="list-style-type: none"> a. Si b. No c. No sé 2. ¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención? <ol style="list-style-type: none"> a. Sustento científico para el tratamiento. b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento c. Los efectos adversos de los tratamientos d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo. 3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?

Los resultados son descritos en Anexo N°7.

Revisión externa

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por un revisor externo con conocimiento amplio en el tema. El Dr. Christian Caglevic M., oncólogo médico del Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile e investigador en el Instituto Terapias Oncológicas Providencia (INTOP) evaluó la guía a través del instrumento para la revisión externa del experto, basado en un formulario abierto de preguntas (Anexo N° 8).

Se realizaron observaciones en el apartado de Consideraciones Generales, donde el experto nos sugiere abordar los puntos de aspectos epidemiológicos y factores ambientales, mostrando data de nuestro país. Además incluir el uso de PET CT y de radiocirugía en casos seleccionados. Sobre las recomendaciones vertidas; la recomendación N° 43, 44 y 45 en relación al cáncer de recto con metástasis sincrónicas resecables, el experto considera que debemos incluir el tiempo total del tratamiento perioperatorio. Según reunión previa con el comité y el equipo elaborador de la guía, se acordó seguir las sugerencias brindadas por nuestro revisor.

Finalmente, el revisor experto, considera en términos globales que la presente Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto es una guía que cumple estándares de calidad siendo un referente a nivel de Latinoamérica.

Recomendaciones, Nivel de Evidencia y GRADE
Guía de Práctica Clínica
Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Recto

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación (GRADE)
A. Tratamiento del pólipo rectal asociado a cáncer invasivo		
1.	En pacientes con pólipo del recto medio asociado a cáncer invasivo, se sugiere marcar durante la colonoscopia el sitio del pólipo 48 horas antes del acto quirúrgico. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
2.	En pacientes con pólipo rectal pediculado asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 4, SIGN)	Fuerte a favor
3.	En pacientes con pólipo rectal sésil T1 asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente, con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
4.	En pacientes con pólipo rectal sésil T1 asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, se sugiere optar por manejo quirúrgico (escisión transanal o resección transabdominal). (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
5.	En pacientes con pólipo rectal asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difícil de evaluar o características histológicas desfavorables, se recomienda escisión total del mesorrecto por vía transanal o resección transabdominal. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
B. Tratamiento del cáncer de recto temprano (cT1-2, N0)		
6.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 con características histológicas favorables, se recomienda escisión total del mesorrecto por vía transanal. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
7.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sin características histológicas favorables, se recomienda resección transabdominal. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
8.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx sin características patológicas de alto riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
9.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx, se recomienda resección transabdominal o escisión total del mesorrecto por vía transanal. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
10.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT1-2,N0,M0 sin características patológicas de alto riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

11.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2,Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT3,N0,M0 y características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT, infusión 5-FU/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT y continuar con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
12.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2,Nx o pT3,N0,M0 luego de resección transabdominal y características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, se recomienda tratamiento adyuvante en base a infusión de 5-FU/RT, Capecitabina/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT, seguido de FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
13.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx, se sugiere tratamiento adyuvante en base a QT/RT con Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
14.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT1-2,N0,M0, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
15.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 sin otros factores de riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
16.	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
C. Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (cT3-T4,N0,M0 o cT, N1-N2,M0)		
i. Tratamiento neoadyuvante		
17.	En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, se recomienda tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia, radioterapia o quimioterapia como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor
18.	En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, se recomienda quimiorradioterapia neoadyuvante con Capecitabina/RT o infusión de 5-FU/RT de curso prolongado como opciones de manejo. (Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor
19.	En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, se recomienda quimiorradioterapia neoadyuvante con bolos de 5-FU/Leucovorina asociado a RT de curso prolongado (en pacientes no aptos a infusión de 5-FU o Capecitabina) o RT de curso corto (no recomendado en tumores cT4) como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

20.	En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, se recomienda quimioterapia neoadyuvante con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
21.	En pacientes con cáncer de recto cT4 candidatos a tratamiento neoadyuvante, no se recomienda RT de curso corto. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte en contra
iii. Tratamiento adyuvante		
22.	En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0 que logra resección transabdominal posterior a neoadyuvancia, se recomienda tratamiento adyuvante con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina hasta completar 6 meses de tratamiento perioperatorio como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
D. Tratamiento del cáncer de recto metastásico		
i. Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable		
23.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con un tiempo total de 6 meses. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 4, SIGN)	Fuerte a favor
24.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, se sugiere la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con uso de agentes biológicos. (Categoría 2B, NCCN)	Débil a favor
25.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda quimioterapia combinada con FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI por 2 a 3 meses, seguido de resección del tumor rectal y resección de la metástasis sincrónica con o sin terapia local, luego considerar infusión de 5-FU/RT, Capecitabina/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT como opciones de manejo por un total de 6 meses. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
26.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda quimioterapia combinada con FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI por 2 a 3 meses, seguido de infusión de 5-FU/RT, Capecitabina/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT o cursos cortos de RT, seguido de resección del tumor rectal y resección de la metástasis sincrónica con o sin terapia local y considerar continuar con terapia sistémica (la misma que recibió al inicio) por un total de 6 meses. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
27.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda infusión de Capecitabina/RT, 5-FU/RT, bolos de 5-FU/Leucovorina/RT o cursos cortos de RT seguido resección del tumor rectal y resección de la metástasis sincrónica con o sin terapia local, luego quimioterapia en base a FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo por un total de 6 meses. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

ii. Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico pulmonar y/o hepática irresecable		
28.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, sintomático y que requieren manejo urgente, se recomienda infusión de 5-FU/RT, bolos de 5-FU/RT, Capecitabina/RT, RT de curso corto, resección del segmento rectal involucrado, ostomía desfuncionante o colocación de stent como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
29.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 4, SIGN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor (Preferido)
30.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFOX con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor (Preferido)
31.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda CAPOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor
32.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, no candidatos a quimioterapia intensa, se recomienda Capecitabina con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
33.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor
34.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFIRI con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor (Preferido)
35.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFIRI con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor (Preferido)
36.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFIRI como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
37.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se sugiere FOLFOXIRI con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
38.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, no aptos para terapia sistémica intensa, se recomienda Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. (Categoría	Fuerte a favor

	2B, NCCN)	
39.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, que reciben terapia sistémica no intensa y no mejoran su estado funcional, se recomienda soporte médico. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
iii. Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico resecable		
40.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, se recomienda resección solo en oligometastasis hepática y/o pulmonar. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
41.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas operada, que tenga alto riesgo de morbilidad (adultos mayores o pacientes con deterioro del estado funcional), se sugiere observación. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
42.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables se recomienda terapia neoadyuvante con FOLFOX o CAPOX una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
43.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables se recomienda terapia neoadyuvante con FLOX como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
44.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables se sugiere terapia neoadyuvante con Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
45.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables que recibieron terapia neoadyuvante, se recomienda resección de la o las metástasis. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
46.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables que fueron expuestos a neoadyuvancia y lograron cirugía R0, se sugiere observación. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
iv. Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico irresecable		
a. Adyuvancia previa \leq 12 meses con FOLFOX o CAPOX		
47.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
48.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor
b. Adyuvancia previa > 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5 FU/Leucovorina, Capecitabina o sin quimioterapia previa		
49.	En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino con un intervalo mayor de 12 meses, se recomienda manejo sistémico con Oxaliplatino. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

v. Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de recto metastásico		
a. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino		
50.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1+, SIGN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor
51.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a terapia basada en Oxaliplatino con Bevacizumab, se recomienda FOLFIRI con Ramucirumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
52.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
b. Tratamiento previo con Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI		
53.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab sin Oxaliplatino, se recomienda FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
54.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, se recomienda rechallenge con Irinotecan asociado a Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
55.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, se sugiere monoterapia con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados en pacientes que no toleren Irinotecan, como una opción de manejo. (Categoría 3, NCCN)	Débil a favor
56.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan, FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab, se recomienda Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
57.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a FOLFOXIRI, se recomienda Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
58.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a dos líneas de tratamiento se recomienda Regorafenib como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor (Preferido)
iii. Tratamiento de pacientes con tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital		
59.	En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a quimioterapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino asociado o no a terapia biológica, se recomienda Nivolumab o Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

vi. Enfermedad recurrente en anastomosis o pélvica aislada		
60.	En pacientes con cáncer de recto con recurrencia en la anastomosis o recurrencia pélvica aislada potencialmente resecable, se recomienda resección seguido de tratamiento con Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/RT como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
61.	En pacientes con cáncer de recto con recurrencia en la anastomosis o recurrencia pélvica aislada potencialmente resecable, se recomienda Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/RT seguido de resección ± radioterapia intraoperatoria como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
62.	En pacientes con cáncer de recto con recurrencia en la anastomosis o recurrencia pélvica aislada irresecable, se recomienda quimioterapia en base a Capecitabina o 5-FU ± radioterapia intraoperatoria como opciones de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

ABREVIATURAS

SIGLAS	SIGNIFICADO
5-FU	5-Fluorouracilo
AGREE II, siglas en inglés	The appraisal of guidelines for research and evaluation
AJCC, siglas en inglés	American joint committee on cancer
APC, siglas en inglés	Adenomatous polyposis coli
ASCO, siglas en inglés	Sociedad americana de oncología médica
ASR, siglas en inglés	Age-standardised rate
BCG	Bacillus Calmette - Guerin
CAP	Colegio americano de patólogos
CCHNP	Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
CEA, siglas en inglés	Antígeno carcinoembrionario
CIMP, siglas en inglés	Island methylator phenotype
CIN, siglas en inglés	Chromosomal instability
Cis	Carcinoma in situ
CR	Cáncer rectal
DDC, siglas en inglés	Deleted in colorectal carcinoma
DT	Depósitos tumorales
EE	Enfermedad estable
EL	Escisión local
EMT	Escisión mesorrectal total
ESMO, siglas en inglés	Sociedad europea de oncología médica
FDA, siglas en inglés	Administración de alimentos y medicamentos
FP	Fluoropirimidinas
GEG	Grupo elaborador de guías
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE, siglas en inglés	Grading of recommendations assessment, development and evaluation
HAI, siglas en inglés	Infusión hepática arterial
HIPEC, siglas en inglés	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica perioperatoria
HR, siglas en inglés	Hazard ratio

ILV	Invasión linfovascular
IPN	Invasión perineural
ISR, siglas en inglés	Resección interesfinteriana
LV	Leucovorina
MMCR	Manejo multidisciplinario del cáncer de recto
MMR, siglas en inglés	Mismatch Repair
MRC	Margen de resección circunferencial
MSI, siglas en inglés	MicroSatellite instability
MSI- H, siglas en inglés	Alta inestabilidad de microsatélites
MSI- L, siglas en inglés	Baja inestabilidad de microsatélites
NCCN, siglas en inglés	National comprehensive cancer network
NCDB, siglas en inglés	National cancer data base
NICE, siglas en inglés	National institute for health and clinical excellence
NS	Nódulos satélites
OE	Organismos elaboradores
OR	Organismos recopiladores
ORR, siglas en inglés	Tasa de respuesta objetiva
ORRi, siglas en inglés	Tasa de respuesta objetiva relacionada con el sistema inmunitario
PAF	Poliposis adenomatosa familiar
PCR, siglas en inglés	Cadena de la polimerasa
PET - CT, siglas en inglés	Tomografía por emisión de positrones
PRi	Pólipo rectal invasivo
QNA	Quimioterapia neoadyuvante
QT	Quimioterapia
QT/RT	Quimioradioterapia
RAB	Resección anterior baja
RAP	Resección abdominoperineal
RC	Respuesta completa
RECIST, siglas en inglés	Response evaluation criteria in solid tumors
RFA, siglas en inglés	Ablación por radiofrecuencia
RIO	Radioterapia Intraoperatoria
RM	Resonancia magnética
RO	Respuesta objetiva

RP	Respuesta parcial
RPC	Respuesta patológica completa
RTEC	Radioterapia estereotáxica corporal
RTEE	Radioterapia externa estereotáxica
RTIM	Radioterapia de intensidad modulada
SG	Sobrevida global
SIGN, siglas en inglés	Scottish intercollegiate guidelines network
SK	Sarcoma de kaposi
SL	Síndrome de lynch
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
SLR	Sobrevida libre de recurrencia
TACE, siglas en inglés	Quimioembolización arterial transcatéter/ Terapia embólica arterial dirigida
TAE, siglas en inglés	Extirpación transanal
TAM	Tomografía axial multicorte
TAMIS, siglas en inglés	Cirugía transanal mínimamente invasiva
TC	Tomografía computarizada
TEM, siglas en inglés	Microcirugía endoscópica transanal
TEO, siglas en inglés	Operación transanal endoscópica
TES, siglas en inglés	Cirugía endoscópica transanal
TP	Tiempo a la progresión
TRO	Tasa de respuesta objetiva
UTR	Ultrasonido transrectal
WT, siglas en inglés	Wild type

ÍNDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVOS	1
III.	POBLACIÓN DIANA	1
IV.	USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
V.	PROCESO A ESTANDARIZAR	1
	5.1 Nombre y Código CIE 10.....	1
VI.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	2
	6.1 Definición	2
	6.2 Etiología.....	2
	6.3 Fisiopatología.....	2
	6.3.1 Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN)	2
	6.3.2 Vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI)	3
	6.3.3 Vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP)	4
	6.4 Aspectos Epidemiológicos.....	4
	6.5 Factores de Riesgo	6
	6.5.1 Factores de riesgo no modificables.....	6
	6.5.2 Factores de riesgo modificables	6
	6.5.3 Factores hereditarios	8
	6.5.3.1 Síndromes adenomatosos polipósicos	8
	6.5.3.2 Síndrome adenomatoso no polipósico	9
	6.5.3.3 Historia personal o familiar de CCR esporádico o poliposis adenomatosa	10
	6.5.3.4 Enfermedad inflamatoria intestinal.....	10
VII.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	12
	7.1 Cuadro Clínico	12
	7.1.1 Signos y síntomas	12
	7.1.2 Interacción cronológica.....	12
	7.2 Diagnóstico	14
	7.2.1 Criterios diagnósticos	14
	7.2.2 Diagnóstico diferencial	14
	7.3 Exámenes Auxiliares	15
	7.3.1 Procedimientos especiales.....	15
	7.3.2 Pruebas de laboratorio	15
	7.3.3 Imágenes.....	16
	7.3.3.1. Recomendaciones de la guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen.	19
	7.3.4 Anatomía patológica	19
	7.4 Estadificación según la AJCC 8 ^o Edición	21
	7.5 Clasificación	23
	7.5.1 Clasificación del pólipo rectal	23
	7.5.2 Clasificación histológica del cáncer de recto	23
	7.5.3 Clasificación molecular del cáncer de recto	24
	7.6 Manejo Según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva	24
	7.6.1 Manejo multidisciplinario	24
	7.6.2 Principios quirúrgicos	24
	7.6.2.1. Procedimientos locales.....	25
	7.6.2.2. Procedimientos invasivos	26
	7.6.3 Principios de radioterapia	29
	7.6.4 Principios de tratamiento sistémico	30
	7.6.5 Procedimientos quirúrgicos y/o de intervencionismo en enfermedad metastásica.....	31
	7.6.6 Tratamiento del cáncer de recto.....	34
	A. Tratamiento del pólipo rectal asociado a cáncer invasivo	34
	B. Tratamiento del cáncer de recto Temprano (cT1-2,N0)	36
	C. Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (cT3-4,N0,M0 o c T,N1-N2,M0)	40
	i. Tratamiento neoadyuvante	40
	ii. Tratamiento adyuvante	43
	D. Tratamiento del cáncer de recto metastásico (cT, cN, M1)	44
	i. Tratamiento del cáncer de recto metastásico pulmonar y/o hepático sincrónico resecable	44
	ii. Tratamiento del cáncer de recto metastásico pulmonar y/o hepático sincrónico irresecable.....	47
	iii. Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico resecable	54
	iv. Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico irresecable.....	58
	a. Adyuvancia previa \leq 12 meses con FOLFOX o CAPOX	59

b. Aduvancia previa > 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leuovorina, Capecitabina o sin quimioterapia previa	60
v. Secuencia propuesta en el manejo del cáncer de recto metastásico	61
a. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino	61
b. Tratamiento previo con Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI	63
vi. Enfermedad recurrente en anastomosis o región pélvica aislada	67
7.6.7 Esquemas de tratamiento sistémico	69
7.6.8 Eventos adversos o colaterales del tratamiento	73
A. Cirugía	73
B. Radioterapia	74
C. Quimioterapia y/o quimiorradioterapia	72
D. Terapia blanco e inmunoterapia	78
7.6.9 Signos de alarma	82
7.6.10 Criterios alta y seguimiento	82
7.6.11 Pronóstico	83
7.7 Complicaciones	84
7.8 Criterios de referencia y contrareferencia	84
7.9 Algoritmos	85
Algoritmo N° 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - Auna	85
Algoritmo N° 2: Tratamiento del pólipo rectal asociado a cáncer invasivo	86
Algoritmo N° 3: Tratamiento del cáncer de recto temprano (cT1-2, N0)	87
Algoritmo N° 4: Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (cT3-T4, N0, M0 o c N1-N2, M0)	88
Algoritmo N° 5: Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable	89
Algoritmo N° 6: Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático irresecable	90
Algoritmo N° 7: Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico resecable	91
Algoritmo N° 8: Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico irresecable	92
Algoritmo N° 9: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de recto metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino	93
Algoritmo N° 9: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de recto metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI	94
Algoritmo N° 10: Enfermedad recurrente en anastomosis o región pélvica aislada	95
VIII. ANEXOS	96
Anexo N° 1: Listado de GPC y/o consensos sobre cáncer de recto según búsqueda con términos MESH, organismos elaboradores y recopiladores	96
Anexo N° 2: Listado de GPCs de cáncer de recto preseleccionadas	98
Anexo N° 3: Recomendaciones observadas luego de aplicar ADAPTE	101
Anexo N° 4: Encuesta simple a los grupos de interés	110
Anexo N° 5: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones	111
Anexo N° 6: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto	113
Anexo N° 7: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC	114
Anexo N° 8: Formulario para la revisión externa dirigido al experto	115
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

I. FINALIDAD

La Guía de Práctica Clínica (GPC) Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto (MMCR) tiene como finalidad brindar las recomendaciones en base a la mejor evidencia científica, para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de cáncer de recto.

II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con cáncer de recto, según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de recto medio e inferior.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de cáncer de recto medio e inferior en los estadios temprano, localmente avanzado y metastásico. No se abordará el manejo de histologías diferentes al carcinoma ni el cáncer de recto superior, el cual se incluirá dentro de la guía de cáncer de colon.

IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios diana a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico confirmado de cáncer de recto. El ámbito de aplicación de la GPC será en todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de recto.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto (MMCR)

5.1 Nombre y código CIE 10:

Cáncer de Recto - Código CIE 10: C20

VI. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1 Definición

Cáncer de recto (CR) se denomina a los tumores con una extensión distal hasta 15 cm del margen anal (medidos por sigmoidoscopia rígida) y a los tumores proximales por encima de ese límite se denominan cáncer de colon. El CR se clasifica a su vez como inferior (hasta 5 cm), medio (desde > 5 cm a 10 cm) o superior (desde > 10 cm hasta 15 cm) (7).

Si se realiza proctoscopia, se define al CR como una lesión neoplásica ubicada dentro de los 12 cm desde el margen anal (8).

6.2 Etiología

La etiología del CR es multifactorial, implica cambios moleculares y celulares debido a factores hereditarios, genéticos, ambientales y estilos de vida, así como condiciones inflamatorias del colon y recto. Se brindará más detalle de cada uno más adelante (Ver apartado N° 6.5).

6.3 Fisiopatología

El primer modelo de carcinogénesis colorrectal fue propuesto por Fearon y Vogelstein en el año 1990. Este modelo se basa en la acumulación progresiva de mutaciones genéticas tanto en oncogenes como en genes supresores de tumores que conducen a la transformación de la mucosa normal hacia adenoma y luego hacia carcinoma. Sin embargo, dos descubrimientos moleculares han posibilitado un nuevo enfoque de esta temática: 1) el hallazgo de la inestabilidad de microsátélites (MicroSatellite Instability o MSI) y 2) el develamiento del papel de la epigenética (en particular, la hipermetilación) en el silenciamiento de la función génica.

Actualmente, se reconocen tres vías moleculares: la vía de la inestabilidad cromosómica (chromosome instability o CIN), la de la inestabilidad de microsátélites (MSI), y la del fenotipo metilador de islas CpG (island methylator phenotype o CIMP). Todas ellas no son mutuamente excluyentes ya que algunos tumores exhiben características de más de una vía (9,10).

6.3.1 Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN)

Es la causa más común de inestabilidad genómica en el CCRm, representa el 65-70% de los CCR esporádicos (11) y se caracteriza por la ganancia o pérdida de cromosomas enteros o de regiones cromosómicas que albergan los genes integrales para el proceso de la carcinogénesis colorrectal. CIN resulta de defectos en la segregación cromosómica como aneuploidía posterior, disfunción telomérica o defectos en los mecanismos de respuesta a daño en el ADN. La consecuencia es un desequilibrio en el número de cromosomas (aneuploidía), amplificaciones genómicas cromosómicas y una alta frecuencia de falta de heterocigosidad (11). Junto con estas anomalías cariotípicas se produce la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores. El modelo molecular de la secuencia de adenoma a carcinoma (vía tradicional), se atribuye a la vía CIN, que se caracteriza por una gradual mutación o delección del APC, K-RAS y p53 (12). Esta vía está implicada en la formación de focos de criptas aberrantes displásicas con mutaciones de K-RAS. Una minoría de estos focos de criptas aberrantes displásicas evoluciona de pólipos adenomatosos simples a avanzados para finalmente producir un cáncer invasivo (13).

- **APC (adenomatous polyposis coli)**

Las mutaciones somáticas de APC se observan en 60-80% del CCR, así como en un gran porcentaje de las lesiones precursoras colorrectales (adenomas), indicando que la mutación APC es un evento temprano en el proceso de tumorigénesis (14). APC, pertenece a la vía Wnt canónica. La proteína APC se une a la β -catenina e induce su degradación, actuando de este modo como un regulador negativo de β -catenina. La pérdida de la función del gen APC provoca la acumulación de β -catenina citoplasmática libre que sufre translocación hacia el núcleo, donde activa la transcripción de genes involucrados en la proliferación celular. El gen APC se encuentra en el cromosoma 5q y se requiere la pérdida de ambos alelos para la pérdida de la función de APC.

- **K-ras**

El proto oncogén K-ras está mutado en 30- 60% de los CCR y de los adenomas grandes. Se propone que este gen puede desempeñar un papel importante en la transición desde adenoma hacia carcinoma a través de la activación de otras señales subsecuentes (15).

- **TP53**

La proteína p53, producto del gen TP53, es un factor de transcripción con actividad supresora de tumores, facilita la adaptación celular en respuesta a diferentes tipos de estrés incluyendo daños en el ADN por agentes mutágenos, estimulación oncogénica, hipoxia y erosión de los telómeros. La pérdida de un segmento del cromosoma 17p (donde se encuentra TP53) se describe en 75% de los CCR, pero no en los adenomas, lo que sugiere que éste es un acontecimiento tardío en el proceso de tumorigénesis colorrectal. En el CCR, la pérdida alélica de 17p se asocia comúnmente con las mutaciones en p53 en el segundo alelo, y esto puede mediar la transición de adenoma a carcinoma (15,16).

- **DCC (deleted in colorectal carcinoma)**

La pérdida del cromosoma 18q, donde se encuentran múltiples genes supresores tumorales, ha sido identificado en hasta 70% de los CCR primarios (17). Los genes en este cromosoma incluyen: DCC, SMAD2 y SMAD4. El producto de DCC es un receptor de la superficie celular para la proteína netrina-1 que es importante en la adhesión celular y la apoptosis. SMAD2 y SMAD4 están implicados de la vía de señalización de TGF- β (18).

6.3.2 Vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI)

Los microsatélites son secuencias de nucleótidos cortas, repetitivas, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a errores durante la replicación debido a su manera repetitiva. El sistema de reparación de errores en el ADN (MMR o Mismatch Repair) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se producen durante la replicación del ADN y está conformado por cuatro proteínas: MLH1 (MutL homolog 1), MSH1 (MutS Homolog 1), MSH6 y PMS2 (Postmeiotic Segregation Increased 2) (18,19). Los principales integrantes del sistema MMR en los cuales se han observado mutaciones son las proteínas MLH1 y MSH2; la pérdida de función de dichas proteínas resulta, además de la MSI, en una acumulación de mutaciones somáticas generalizada a lo largo del genoma, en oncogenes y genes supresores de tumores que juegan un papel fundamental en la iniciación y progresión del cáncer. La mutación de línea germinal en genes MMR da como resultado el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP o síndrome de Lynch), mientras que la mutación somática o el silenciamiento por hipermetilación de genes MMR representa alrededor de 15% de los CCR esporádicos (18–20). Se encuentra disponible un panel de 5 marcadores de microsatélites para determinar el grado de MSI en tumores. Si se encuentra inestabilidad en dos o más microsatélites, se denomina MSI-H, si se encuentra en solo un microsatélite se lo designa MSI-L y si no se encuentra inestabilidad en microsatélites, se lo nombra MSS(21).

6.3.3 Vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP):

Las alteraciones epigenéticas se refieren a los cambios en la expresión génica o la función, sin cambiar la secuencia de ADN de ese gen en particular. Los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación del ADN o la modificación de las histonas. La metilación del ADN ocurre comúnmente en el dinucleótido 5'-CG-3' (CpG). La metilación de genes en la región promotora resulta en el silenciamiento de genes; por lo tanto, proporciona un mecanismo alternativo para la pérdida de la función de los genes supresores de tumores (22).

El CIMP es una característica del CCR que involucra la hipermetilación de las islas CpG de determinados promotores, llevando al silenciamiento de la transcripción génica. La metilación anormal del promotor del gen hMLH1 (human MutS Homolog 1) es un ejemplo del grupo CIMP que da lugar a la mayoría de los CCR esporádicos con fenotipo MSI. La presencia de CIMP también se puede identificar por inmunohistoquímica y se califica como CIMP alto o CIMP-H (High) y CIMP bajo o CIMP-L (Low). El CIMP alto se observa en 15-20% de los CCR esporádicos y presentan características que difieren de los tumores con CIMP bajo. Histológicamente, los tumores CIMP-H son a menudo poco diferenciados, de histología mucinosa o en anillo de sello, con inestabilidad de microsatélites y presentan mutación BRAF (protooncogén similar a K-Ras)(21,23).

6.4 Aspectos Epidemiológicos

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en hombres (746.000 casos, 10% del total) y el segundo en mujeres (614.000 casos, 9.2% del total) a nivel mundial. Aproximadamente, el 55% de los casos ocurren en países desarrollados. Existe una amplia variación geográfica en la incidencia en todo el mundo observándose las tasas más altas en Australia y Nueva Zelanda (Age-standardised rate (ASR) de 44.8 y 32.2 por 100.000 en hombres y mujeres, respectivamente) y la más baja en África Occidental (4.5 y 3.8 por 100.000)(24).

La mortalidad es menor comparado a otras neoplasias (694.000 muertes, 8.5% del total), aunque con más muertes (52%) en los países menos desarrollados del mundo. Las tasas de mortalidad en los países de Europa central y oriental (20.3 por 100.000 hombres y 11.7 por 100.000 mujeres) son las más elevadas en ambos sexos y las más bajas se encuentran en África Occidental (3.5 y 3.0, respectivamente)(24).

En el Perú, según el reporte de Globocan 2012 basado en los registros de Lima- Metropolitana, Arequipa y Trujillo, se registraron 3053 casos nuevos de cáncer colorrectal, con una incidencia estandarizada del 7.1% catalogado como la quinta causa de mortalidad en ambos sexos luego del cáncer de cérvix, estómago, mama y próstata (25).

En cambio en Lima - Metropolitana, de acuerdo al Registro de Cáncer 2010 - 2012, la tasa de incidencia estandarizada de cáncer de recto fue de 3.75 por 100.000 y de mortalidad 1.6 por 100.000, en ambos sexos(26).

En la población de afiliados a Oncosalud, la tasa de incidencia estandarizada del cáncer colorrectal en los pacientes durante los años 2008 - 2013 fue de 13.7 por 100.000 en ambos sexos. La mediana de sobrevivida global fue de 9.7 años en un tiempo de seguimiento de 10.6 años y la tasa de SG a 5 años de 56.5% y de 49.1% a 10 años (Ver Tabla N° 10).

Tabla N° 10: Incidencia y mortalidad en Perú, Lima-Metropolitana y en Oncosalud-Auna

Perú ^a		Lima - Metropolitana ^b		Oncosalud - Auna ^c	
Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad	Incidencia (2008-2013)	SG (2000 - 2005)
7.1	6	3.75	1.6	13.7	Mediana: 9.7 años Tasa a 5 años: 56.5% Tasa a 10 años: 49.1%

^aGlobocan 2012, ^bLima Metropolitana 2000 - 2012, ^cReporte Interno Oncosalud, SG: sobrevivida global. La incidencia y la mortalidad son tasas estandarizadas por edad (por 100 000 habitantes).

Con respecto a los datos epidemiológicos en Oncosalud - Auna. La mediana de edad al diagnóstico del CCR es de 67 años (rango 18 - 98). La distribución según los estadios clínicos al diagnóstico es como se consigna: EC I 19.7%, EC II 22.1%, EC III 37.3% y EC IV 20.9%^c.

Por otro lado, respecto al síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch, un estudio descriptivos observacional realizado en el Instituto Nacional de Enfermedad Neoplásicas, de 86 pacientes con cáncer colorrectal con antecedentes personales o familiares de CCR y/o poliposis colónica referidos al consultorio de oncogenética durante el periodo 2009-2013 y según el heredograma, 28 casos (32.6%) poseían antecedentes familiares de cáncer con

patrón de herencia autosómico dominante y un promedio de 4 familiares afectados por familia (rango, 2 a 8 familiares). El 22.1% de los pacientes fueron diagnosticados de Síndrome de poliposis adenomatosa familiar (PAF) y 23.3% de síndrome de Lynch y con probable síndrome de Lynch el 36% (27).

6.5 Factores de Riesgo

Se abarcara los factores de riesgo del cáncer de colon y cáncer de recto como una sola entidad, haciendo ciertas salvedades según corresponda.

6.5.1 Factores de riesgo no modificables

- Raza y sexo

Los afroamericanos tienen las tasas de CCR más altas de todos los grupos étnicos y su tasa de mortalidad es 20% más alta que en blancos (28). Además, el CCR se presentan a una edad más temprana, es por ello que hay una mayor frecuencia de CCR en menores de 50 años. También parece haber una distribución más proximal del CCR y adenomas en afroamericanos. La mortalidad por CCR es aproximadamente un 25% más alta en hombres que en mujeres, y tanto los adenomas de colon como los CCR parecen tener una distribución más proximal en mujeres (28,29), particularmente en mujeres postmenopáusicas.

6.5.2 Factores de riesgo modificables

- Medioambientales y estilo de vida

La importancia de los estilos de vida y de factores medioambientales en cáncer colorrectal es basada por la variación de la tasa de incidencia generada por la migración. Estudios en migrantes han mostrado que las tasas de cáncer colorrectal fue similar al del país adoptado comparado al de otras neoplasias (30).

Por otro lado, la actividad física es un factor que está fuertemente asociado con la disminución del riesgo de cáncer colorrectal; un estudio encontró que la actividad física disminuye el riesgo de cáncer de colon en hombres de 45 años o más comparado con el grupo sedentario (RR 0.74, IC 95% 0.53-1.04) (31). Algunas guías recomiendan que al menos debe practicarse 150 minutos de ejercicio moderado a la semana o en periodos de 10 minutos o más o durante 30 minutos en al menos 5 días a la semana; así también, los hábitos sedentarios deben evitarse al mínimo (32,33).

Un estudio analítico de casos y controles realizado en el Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo" de Chiclayo entre los años 2006-2009 encontró que los casos de cáncer colorrectal fue más frecuente en la población masculina a una edad promedio de 68.3 años y se identificó que la edad mayor de 65 años, el consumo de carnes rojas en forma de frituras 2 o más veces por semana, así como el hábito tabáquico de al menos 10 cigarrillos por día durante no menos de 15 años, fueron factores asociados al desarrollo de cáncer colorrectal; mientras que el uso de AINES demostró un efecto protector (34).

- Obesidad

En el Perú, la prevalencia de la obesidad es 18.3% en personas mayores de 18 años, según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar del 2013 (35). La obesidad es un factor de riesgo para el CCR (36)(37). Una revisión sistemática informó que un incremento de peso entre la edad adulta temprana y tardía se asoció con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR (HR 1.23) (36). El riesgo fue más alto para aquellos con incremento de peso en la adultez tardía. Además, la obesidad también parece aumentar la probabilidad de morir de CCR.

- Diabetes mellitus y resistencia a la insulina

En el Perú, el estudio PERUDIAB 2012 realizado en 1677 hogares a nivel nacional, representando a más de 10 millones de adultos mayores de 25 años, encontró una prevalencia de 7% de diabetes mellitus y 23% de hiperglicemia en ayunas (35). La diabetes mellitus se asocia con un elevado riesgo de CCR (38), (39), (40). Un metanálisis de 14 estudios estimó que el riesgo de cáncer de colon entre los diabéticos era aproximadamente 38% más alto que en los no diabéticos (RR: 1.38) y el cáncer rectal fue un 20 % (RR 1.20) (41). Una posible explicación que vincula la diabetes al CCR es la hiperinsulinemia, ya que la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica y estimula las células tumorales per se (41,42).

- **Dieta y consumo de carnes rojas y procesadas**

La relación entre la dieta grasa, la dieta rica en fibra y el metabolismo de los ácidos biliares conforma la hipótesis de que la dieta es un factor dominante para el desarrollo del cáncer colorrectal. Estudios experimentales han mostrado que los ácidos biliares secundarios fecales (producto de la conversión de los ácidos biliares primarios por las bacterias del tracto colónico) estimulan la proliferación de las células epiteliales de las criptas colónicas y promueven la tumorigénesis. La fibra dietaria reduce los efectos adversos de la dieta con grasa y los ácido biliares fecales. Debido al incremento del volumen fecal, se observa una reducción en el tiempo del tránsito intestinal, alteración de la actividad metabólica y la composición de la microflora colónica. El Instituto Americano para la Investigación del Cáncer tiene una publicación sobre recomendaciones dietarias para la reducción de la incidencia de cáncer (32,43).

A pesar de que los datos no son totalmente consistentes, el consumo a largo plazo de carnes rojas (carne de res, cerdo, cordero, ternera, caballo, cabra o procesadas) parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR, particularmente para tumores del lado izquierdo (44),(45). La cocción a alta temperatura ha sido asociada al riesgo de esta neoplasia, debido a la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos.

Un metanálisis de 10 estudios tipo cohortes informó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa entre el consumo de carne y el riesgo de CCR con un aumento del riesgo de 17% por 100 gramos de carne roja y un aumento del 18% de riesgo por 50 gramos por día de carne procesada (45,46). Así, aunque puede haber un mayor riesgo de CCR asociado a la ingesta de carnes procesadas, el riesgo absoluto es pequeño, sólo ocurre con el consumo diario, y no está claro que todos las personas tengan el mismo riesgo.

- **Tabaquismo**

El tabaquismo se ha asociado con aumento de la incidencia y la mortalidad de CCR. Un metanálisis con 106 estudios observacionales estimaron que el riesgo de desarrollar CCR se incrementó entre los fumadores de cigarrillos en comparación con los que nunca fumaron (RR: 1.18). El riesgo de morir de CCR también aumentó entre los fumadores (RR 1.25) (47). Es preciso mencionar que la incidencia y la mortalidad estuvo más fuertemente asociada a cáncer de recto que a colón.

- **Alcoholismo**

Un metanálisis encontró un aumento significativo en el riesgo de CCR en aquellos bebedores moderados (2 - 3 bebidas/día, RR: 1.21) y los bebedores intensos (≥ 4 bebidas/día, RR 1.52), pero no en bebedores ligeros (≤ 1 bebida/día, RR: 1) (48).

En contraste al estudio previo, un análisis dosis-respuesta encontró un significativo 7% de aumento del riesgo de CCR incluso en bebedores ligeros (RR: 1.07 para la ingestión de 10 g/día de etanol). El riesgo elevado puede estar relacionado con la interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de folato (49).

- **Agentes bacterianos, virales y microbiota intestinal**

Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, Virus JC, Virus Papiloma Humano, Fusobacterium, cepas patógenas de E. coli, y la disminución de la diversidad de las bacterias intestinales microambientales se han propuesto como factores de riesgo para el CCR (50), (51,52), (53).

- **Antinflamatorios no esteroideos (AINES)**

El uso de AINES se ha postulado como un factor protector. Estudios han mostrado que la aspirina logra reducir el riesgo de cáncer de colon hasta más del 50%; sin embargo, un estudio randomizado no mostró el efecto protector de la aspirina (54). Un metaanálisis que incluyó estudios randomizados controlados realizado en adultos con neoplasia colorrectal tratados con agentes quimiopreventivos comparados con placebo u otro agente candidato, encontró que en pacientes con neoplasia colorrectal previa, el uso de AINES, no aspirina, son efectivos para la prevención de neoplasias metacrónicas avanzadas, mientras que las bajas dosis de aspirina tienen un mejor perfil de riesgo (55).

6.5.3 Factores hereditarios

Aunque los factores hereditarios están relacionados estrechamente con un mayor riesgo de desarrollar CCR, la mayoría de los CCR son esporádicos.

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Síndrome de Lynch (SL) o también denominado Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) son los síndromes de cáncer de colorrectal familiar hereditario más frecuentes, pero ambos solo representan el 5% de todos los casos de CCR (56). A continuación agrupamos los factores hereditarios en síndromes adenomatosos polipósicos (PAF y PAM) y el Síndrome de Lynch (no polipósico).

6.5.3.1 Síndrome adenomatoso polipósico

- **Poliposis adenomatosa familiar (PAF)**

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes (Síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot y el Síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar atenuado), representan < del 1% de los casos de CCR.

La PAF es causada por una mutación en el gen supresor de tumor APC que está localizado en el cromosoma 5, conduciendo a la pérdida funcional de ambos alelos APC, uno heredado como una mutación de la línea germinal y el otro mutado tempranamente en la infancia. El gen APC también está involucrado en la PAF atenuada, pero difieren en los sitios de mutación.

La PAF tiene alta penetrancia, se caracteriza por presentar cientos de pólipos adenomatosos, donde algunos invariablemente progresan a cáncer, justificando la necesidad de resección colorrectal profiláctica. Los síntomas aparecen a la edad de 16 años y el CCR inicia en el 90% de los pacientes no tratados a la edad de 45 años. La variante atenuada, en cambio, se caracteriza por un menor número de adenomas y una edad promedio mayor de aparición a los 54 años.

- **Poliposis asociada a MUTYH (PAM)**

El PAM es un síndrome autosómico recesivo debido a mutaciones de la línea germinal bialélica en el gen de reparación de escisión base mutY homólogo (MUTYH) (57). MUTYH es un gen de reparación de escisión de base, cuya proteína repara el daño oxidativo del ADN. La oxidación de la guanina conduce a la formación de 8-oxo-6,7,8-dihidroxi-2 desoxiguanosina. Así, el fracaso del sistema de reparación de excisión base a menudo conduce a mutaciones somáticas en APC, especialmente a transversiones G:C a T:A. Los genes diana que son mutados como consecuencia del daño oxidativo fuertemente influyen en el fenotipo poliposis (58).

La poliposis asociada con MUTYH se caracteriza típicamente por la presencia de múltiples adenomas colorrectales; sin embargo, el fenotipo puede variar. Varias manifestaciones extra-colónicas también se han asociado con poliposis asociada con MUTYH.

6.5.3.2 Síndrome adenomatoso no polipósico

- Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch o HNPCC es un síndrome autosómico dominante que es más común que el PAF y representa aproximadamente el 3% de todos los adenocarcinomas de colon. El síndrome de Lynch puede sospecharse sobre la base de una fuerte historia familiar de CCR, endometrio y otros cánceres.

El término síndrome de Lynch se reserva para las familias que tienen defecto genético en uno de los genes de reparación del desemparejamiento del ADN como hMLH1, hMSH2, hMSH6, o hPMS2. Como regla general, los pacientes con síndrome de Lynch tienen una mutación de la línea germinal en un alelo de un gen MMR y el segundo alelo es inactivado somáticamente por mutación somática, pérdida de heterocigosidad o silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor. Como resultado, el CCR del síndrome de Lynch altera la reparación de la falta de concordancia de ADN, son hipermutables y tienen inestabilidad microsatélite.

Los tumores colorrectales que se desarrollan en pacientes con Síndrome de Lynch se caracterizan por un inicio de edad temprano y un predominio en el lado derecho. La edad media en el diagnóstico inicial es de unos 48 años. Casi el 70% de las primeras lesiones se presentan proximales a la flexión esplénica, y aproximadamente el 10% tendrá sincrónico (aparición simultánea de dos o más tumores distintos) o cánceres metacrónicos (nuevos tumores no anastomóticos que se desarrollan al menos seis meses después del diagnóstico inicial). La probabilidad de desarrollar CCR metacrónico en aquellos que han tenido una resección segmentaria es alta. En un estudio de 382 portadores de genes, el riesgo era aprox. 16% a los 10 años post resección, aumentando a 62% a los 30 años después de la resección primaria (59).

Los cánceres extra-colónicos son comunes en el Síndrome de Lynch, en particular el carcinoma endometrial, que puede ocurrir en hasta un 60% de las mujeres portadoras de mutaciones en algunas familias. Los portadores de MSH6 tienen predilección por los cánceres endometriales. Otros sitios con mayor riesgo de formación de neoplasias incluyen el ovario, el estómago, el intestino delgado, el sistema hepatobiliar, cerebro, pelvis renal o uréter, mama y próstata.

Las estimaciones de penetrancia del cáncer de colon y endometrio en los portadores de las mutaciones MLH1 o MSH2 se estimó inicialmente en más del 80% y 40% respectivamente. Sin embargo, estas estimaciones tempranas se basaron en las familias seleccionadas remitidas para la prueba de genes, que produjo estimaciones sesgadas. Estimaciones más recientes de series basadas en la población sugieren que las estimaciones de penetrancia son aproximadamente la mitad de lo que se pensaba inicialmente, e indica que al menos para los portadores de una mutación MSH6 o MSH2 el riesgo es más alto en individuos de 30 a 39 años, y que gran parte del riesgo atribuido a este síndrome termina a mediados de los años cincuenta (60). Las estimaciones de penetrancia de las mutaciones MSH6 y PMS2 son aún más modestas.

6.5.3.3 Historia personal o familiar de CCR esporádico o poliposis adenomatosa

Los pacientes con una historia personal de CCR o pólipos adenomatosos de colon están en riesgo de desarrollar cáncer. En los pacientes sometidos a resección de solo CCR, los cánceres metacrónicos se desarrollaron en el 1.5 al 3% de los pacientes en los primeros cinco años del postoperatorio.

Una historia personal de grandes pólipos adenomatosos (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa o tubulovellosa o con displasia de alto grado, también aumenta el riesgo de CCR, especialmente si es múltiple (61). El riesgo relativo oscila en aproximadamente 3.5 y 6.5 en estas pacientes. Por otro lado, los pacientes con uno o dos adenomas tubulares (<1 cm) no parecen estar en un riesgo sustancialmente mayor de CCR metacrónico (61).

La historia familiar también es factor de riesgo importante incluso fuera de los síndromes con una predisposición genética definida. Tener un solo pariente afectado de primer grado (padre, hermano o hijo) con CCR aumenta el riesgo a dos veces más que el de la población general (62). El riesgo se incrementa si son dos familiares de primer grado, uno o más parientes de primer o segundo grado en ambos lados de la familia, o si el caso índice se diagnostica por debajo de los 50 años de edad (63)(64).

6.5.3.4 Enfermedad inflamatoria intestinal

- Colitis ulcerativa

Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y la neoplasia de colon, siendo el determinante primario la extensión, duración y actividad de la enfermedad. La pancolitis confiere un aumento de 5 a 15 veces en el riesgo, en comparación con la incidencia esperada en la población general; mientras que la enfermedad que se limita al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo relativo tres veces mayor; en cambio, el riesgo no parece ser significativamente mayor con solo proctitis o proctosigmoiditis (65). Existen pruebas de que algunos tratamientos para la colitis inflamatoria pueden disminuir el riesgo de CCR y la enfermedad quiescente conlleva menos riesgo que la enfermedad crónicamente activa, justificando una reducción en la frecuencia de la vigilancia (66).

Una estimación razonable de la incidencia de cáncer de colon es alrededor del 0.5% por año para los sujetos con una duración de enfermedad entre 10 y 20 años, a continuación, 1% por año a partir de entonces. La mayoría de los informes sugieren que la co-ocurrencia de colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria identifica un subconjunto de pacientes con un riesgo aún mayor. Otros han identificado la presencia de pseudopólipos como un factor de riesgo independiente, particularmente si es grande y complejo. Las estenosis deben plantear siempre una sospecha de malignidad.

El aumento en el riesgo de cáncer de colon comienza alrededor de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de pancolitis y de 15 a 20 años para la colitis limitada al colon izquierdo. La probabilidad de desarrollar cáncer aumenta con la duración de la enfermedad y en aquellos con inflamación activa; en la cuarta década de la enfermedad llega hasta el 30% en los pacientes con pancolitis.

- Enfermedad de Crohn

Aunque hay muchos menos datos, parece que la pancolitis debido a la enfermedad de Crohn se asocia con un riesgo relativo similar de malignidad de colon como colitis ulcerosa extensa, aunque los datos son menos consistentes. Las recomendaciones de los grupos de expertos varían para la enfermedad de Crohn, pero la mayoría de las guías recomiendan la vigilancia cuando un tercio o más de la mucosa colónica está involucrada.

- Radiación abdominal

Los adultos sobrevivientes de malignidad infantil que recibieron radiación abdominal están en un riesgo significativamente mayor de neoplasias gastrointestinales posteriores, la mayoría de tipo CCR (67,68). Las guías del Grupo de Oncología Infantil recomiendan colonoscopia cada 5 años para los supervivientes de cáncer infantil que recibieron 30 Gy o más de radiación abdominal,

con el examen comenzando 10 años después de la radiación o a los 35 años, lo que ocurra más tarde.

Un antecedente de radioterapia para el cáncer de próstata se asoció con un mayor riesgo de cáncer de recto en dos grandes estudios de bases de datos (69,70). La magnitud del riesgo es aproximadamente similar a la observada en pacientes con antecedentes familiares de adenomas colónicos. En contraste con los supervivientes adultos de cáncer infantil, actualmente no se recomienda un aumento de la vigilancia en este grupo.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1. Cuadro Clínico

7.1.1. Signos y síntomas

El cáncer de recto puede manifestarse de tres maneras:

- Síntomas y/o signos sospechosos.
- Individuos asintomáticos diagnosticados de CCR por screening.
- Ingreso a emergencia por obstrucción intestinal baja, peritonitis y/o hemorragia digestiva baja.

La mayoría de los CCR, 70 a 90 % en dos series contemporáneas (71,72), se diagnosticaron después de la aparición de los síntomas. Los síntomas de CCR suelen ser debido al crecimiento del tumor en el lumen o estructuras adyacentes, y como resultado, la presentación sintomática generalmente refleja CCR avanzado.

Dentro de los signos y síntomas más frecuentes tenemos:

- Rectorragia, asociada o no a la defecación.
- Cambio en la frecuencia de deposiciones.
- Disminución del volumen de las heces.
- Presencia de moco en las heces.
- Pérdida de peso.

En tumores avanzados:

- Sensación de plenitud, tenesmo rectal, aumento de esfuerzo durante la defecación.
- En casos de invasión del sacro: dolor pélvico profundo, en ocasiones irradiado al periné y los muslos.
- En casos de invasión al conducto anal: dolor anal inicialmente con la defecación y posteriormente incontinencia fecal.

7.1.2 Interacción cronológica

Hoy se admite que la secuencia adenoma-carcinoma es el proceso por el que aparecen la mayoría de los carcinomas de recto. El proceso para el desarrollo de cáncer colorrectal empieza con alteraciones moleculares a nivel del tejido normal en forma progresiva. Vogelstein propuso un modelo de desarrollo y presentó los cambios claves genéticos asociados a los estadios de progresión del cáncer colorrectal. La inactivación del gen supresor tumoral y el APC es observado en los estadios tempranos del cáncer colorrectal. La activación del oncogén KRAS está asociado con la transición desde adenoma temprano a un adenoma intermedio. La transición de un adenoma intermedio a uno tardío es modulado por la pérdida del cromosoma 18 con la pérdida de la delección del locus del cáncer colon. La transición de adenoma tardío a carcinoma está asociado con la pérdida del gen supresor de tumores P53 y ganancia del cromosoma 8q; y la capacidad de metastazar requiere cambios adicionales como por ejemplo la pérdida del cromosoma 8p (9,73).

Se sabe que los adenomas más voluminosos albergan cánceres con más frecuencia que los pequeños, y que cuanto mayor es el pólipo mayor también resulta el riesgo de cáncer. Los adenomas vellosos presentan más riesgo que los tubulares. El riesgo de cáncer de un adenoma tubular con un diámetro menor de 1 cm es inferior al 5%, mientras que el de un adenoma tubular mayor de 2 cm alcanza el 35%. Un adenoma velloso superior a 2 cm puede contener cáncer con una probabilidad del 50% (74).

La incidencia máxima de detección de los pólipos benignos de colon y recto se da a los 50 años. La incidencia máxima del cáncer de recto ocurre a los 60 años. Según esto, existe un periodo decenal donde el pólipo adenomatoso evoluciona hasta el cáncer. Todo pólipo mayor de 1 cm comporta un riesgo de cáncer del 2.5% a los 5 años, del 8% a los 10 años y del 24% a los 20 años (74,75).

- **Diseminación local**

La lesión neoplásica se inicia en la mucosa intestinal, a partir de ahí atraviesa la membrana basal para dirigirse a la muscular propia y posteriormente a la serosa. No es típica la afectación longitudinal, salvo que haya afectación perineural que permita la diseminación a lo largo de la pared. En el carcinoma rectal, se puede afectar la grasa perirrectal, extendiéndose a partir de aquí a estructuras pélvicas e incluso a pared pélvica o sacro (76).

- **Diseminación a distancia**

Está presente con frecuencia en tumores del recto y puede ser linfática, hematológica o por implantes peritoneales. No suelen presentarse metástasis a distancia sin afectación regional. La afectación linfática, ocurre en un alto porcentaje y casi siempre es de forma ordenada, siguiendo el trayecto de vasos arteriales y venosos (76).

La diseminación hemática de la parte superior del recto se da a partir del sistema portal, de ahí, el alto porcentaje de metástasis hepáticas; del recto inferior, a través de venas ilíacas y de la cava inferior lo que explica la posibilidad de metástasis pulmonares sin afectación hepática previa (76).

Las localizaciones metastásicas más frecuentes son: hígado, pulmón, cerebro y huesos; los implantes peritoneales, ocurren a partir de células tumorales desprendidas desde la serosa, y a veces durante la manipulación quirúrgica originando implantes en las cicatrices, sin embargo es rara en los tumores rectales (76).

7.2. Diagnóstico

7.2.1. Criterios diagnósticos

La evaluación del cáncer de recto se inicia con la anamnesis y el examen físico, se apoya con estudios de imagen y se confirma con los resultados anatomopatológicos.

El cáncer de recto debe ser diagnosticado por el cuadro clínico y el uso de exámenes auxiliares.

Cuadro clínico:

Los síntomas del cáncer de recto pueden ser tempranos o avanzados:

- a) Síntomas tempranos: sangre oculta en heces y cambios en el hábito defecatorio.
- b) Síntomas avanzados: rectorragia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, anemia, fatiga, dolor pélvico y tenesmo.

En el apartado 7.1.1. se menciona con mayor detalle los signos y síntomas del cáncer de recto.

Exámenes auxiliares:

- a) Exámenes para diagnóstico: hemoglobina/hematocrito, sangre oculta en heces, proctoscopia con biopsia y colonoscopia.
- b) Exámenes para evaluación de la enfermedad: Tomografía de tórax, abdomino-pélvica, resonancia magnética pélvica, antígeno carcinoembrionario, y ultrasonido endorrectal.

En el apartado 7.3 se desarrollarán con mayor detalle los exámenes auxiliares en el cáncer de recto.

7.2.2. Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas asociados al CCR son inespecíficos, y el diagnóstico diferencial, particularmente entre los pacientes con dolor abdominal y hemorragia rectal, varía entre patologías benignas, inflamatorias o incluso malignas.

Dentro de las patologías benignas debemos considerar enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn), enfermedad diverticular, pólipos inflamatorios o adenomatosos, malformaciones arteriovenosas, procesos infecciosos (tuberculosis, amebiasis, abscesos) o úlceras rectales, hemorroides, fisura anal y pólipos rectales.

Al considerar las patologías malignas se debe tomar en cuenta las neoplasias distintas de los adenocarcinomas y primarias del intestino grueso que incluyen sarcoma de Kaposi (SK), sarcomas rectales, los linfomas, los tumores carcinoides (neuroendocrinos de alto grado o bien diferenciados) y las metástasis de otros cánceres primarios. El SK diseminado puede involucrar al colon, particularmente en pacientes con SIDA, que se manifiesta como máculas o nódulos violáceos característicos (77). El linfoma no Hodgkin primario del intestino grueso se presenta con mayor frecuencia en el ciego, el colon derecho o el recto y por lo general se presenta en una etapa avanzada (78). Los tumores carcinoides del colon se encuentran más comúnmente en el apéndice, el recto y el ciego, y tienden a desarrollarse a una edad más joven que los adenocarcinomas de colon. Las metástasis de otros cánceres primarios, como cáncer de ovario, pueden imitar un tumor maligno primario del intestino grueso.

7.3 Exámenes Auxiliares

7.3.1 Procedimientos especiales

- Colonoscopia

La gran mayoría de los cánceres colorrectales son masas endoluminales que surgen de la mucosa y sobresalen hacia la luz, las masas pueden ser exofíticas o polipoides. Puede observarse sangrado (supuración o sangrado franco) con lesiones friables, necróticas o ulceradas. La afectación circunferencial o casi circunferencial de la pared intestinal se correlaciona con la denominada descripción de "núcleo de manzana" que se observa en las imágenes. Una minoría de lesiones neoplásicas en el tracto gastrointestinal (tanto en individuos asintomáticos como sintomáticos) son no polipoides y relativamente planas o deprimidas. Los cánceres que surgen de los adenomas no polipoideos (planos) pueden ser más difíciles de visualizar colonoscópicamente que las lesiones polipoides, pero la colonoscopia tiene una sensibilidad superior en esta situación que el enema de bario o la colonografía por tomografía computarizada (TC) (79).

Para las lesiones visibles endoscópicamente, los métodos para el muestreo de tejidos incluyen biopsias, cepillados y polipectomía. Para las lesiones que se extirpan completamente endoscópicamente (con polipectomía, resección endoscópica de la mucosa o disección submucosa endoscópica), el tatuaje es importante para la localización posterior si se encuentra

una neoplasia invasiva y se necesita una terapia local adicional. Los tatuajes generalmente se colocan adyacentes o unos pocos centímetros distal a la lesión, con la ubicación documentada en el informe de la colonoscopia. Entre los pacientes asintomáticos, las tasas de fallas colonoscópicas para CCR en manos de operadores experimentados varían entre 2 y 6%, y los cánceres omitidos son con mayor frecuencia en el lado derecho del colon (80,81).

- **Proctosigmoidoscopia**

Actualmente tienen indicaciones específicas y son las siguientes: pacientes sometidos a resección transanal, la cual debe repetirse cada 3 o 6 meses por dos años y posteriormente cada 6 meses por 3 años así como en pacientes con sospecha de recurrencia local.

7.3.2 Patología Clínica

- **Exámenes de laboratorio**

Aunque el CCR se asocia a menudo con anemia por deficiencia de hierro, el no encontrar una disminución en la hemoglobina o negatividad en la prueba de sangre oculta en heces, no excluye con fiabilidad la enfermedad; además no existe un rol diagnóstico de las pruebas de laboratorio de rutina, incluidas las pruebas de función hepática, que carecen de sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.

- **Marcadores tumorales**

El antígeno carcinoembrionario (CEA), tienen una baja capacidad de diagnóstico para detectar CCR debido a la superposición significativa con la enfermedad benigna y baja sensibilidad para la fase inicial de la enfermedad (82).

Las causas de CEA elevado no relacionada a cáncer incluyen gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y cualquier otro estado inflamatorio agudo o crónico; además, los niveles de CEA son significativamente más altos en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores (83,84).

Las directrices del ASCO recomiendan que los niveles séricos de CEA se obtengan preoperatoriamente en los pacientes con CCR, para ayudar en la planificación del tratamiento quirúrgico, luego en el seguimiento posterior ya que éste tiene valor en el seguimiento y el pronóstico (85).

Los niveles séricos de CEA tienen utilidad pronóstica en pacientes con CCR recién diagnosticados, aquellos con CEA preoperatorio > 5 ng/mL tienen un peor pronóstico, que aquellos con niveles más bajos. Los niveles elevados de CEA preoperatorios que no se normalizan después de la resección quirúrgica indican la presencia de enfermedad persistente y la necesidad de una evaluación posterior.

7.3.3 Imágenes

- **Tomografía computarizada de tórax (TC de tórax)**

El beneficio clínico de la estadificación rutinaria con la TC de tórax también es controvertido, en teoría, la imagen del tórax podría ser de mayor valor para el cáncer rectal (86). El problema principal es el hallazgo frecuente de lesiones indeterminadas (10 - 30 %), pero rara vez son malignas (7 - 20%), por tanto el riesgo de malignidad para la mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares indeterminados parece suficientemente bajo que es innecesario realizar más diagnósticos preoperatorios (87)(88).

- **Tomografía computarizada de abdomen y pelvis (TC abdomen y pelvis)**

En los pacientes con CCR recién diagnosticados, la TC abdominal y pélvica preoperatoria puede demostrar la extensión regional del tumor, las metástasis ganglionares regionales y distantes así como las complicaciones relacionadas con tumores (por ejemplo, obstrucción, perforación, formación de fístulas, etcétera) (89). La sensibilidad de la TC para detectar metástasis a distancia es mayor (75 - 87%) que para la detección de la afectación ganglionar (45 - 73%) o la profundidad de la invasión transmural (50%) (90). La sensibilidad de la TC para detectar implantes peritoneales depende de la ubicación y el tamaño de los implantes. En un estudio, la sensibilidad de la TC para nódulos < 0,5 cm fue del 11% y solo el 37% para los implantes de 0.5 a 5 cm (91).

- **Resonancia magnética (RM)**

La RM pélvica es capaz de diferenciar el tejido maligno de la muscular propia y define la infiltración tumoral de la fascia mesorrectal. La RM tiene una sensibilidad más alta que el ultrasonido endoscópico para la evaluación de la afectación ganglionar perirrectal, ya que puede identificar los ganglios afectados en base a características distintas al tamaño, es por ello su importante valor previo a la cirugía o al tratamiento neoadyuvante (92).

Varios estudios han demostrado que los tumores T3 con > 5 mm de invasión extramural tienen una tasa de supervivencia específica del 54%, en comparación con el 85% cuando la profundidad es de 5 mm o menos (93). Además, con el aumento de la diseminación del tumor a la grasa perirrectal, hay un aumento en la afectación ganglionar. Estos hallazgos han llevado a algunos a sugerir que no es necesariamente la distinción entre tumores T2 y T3 lo que potencialmente puede gobernar las decisiones de tratamiento sino la identificación de tumores T3 de alto riesgo con una invasión tumoral extramural de > 5 mm de profundidad (93,94).

La RM hepática puede identificar más lesiones hepáticas de las que se visualizan mediante la TC, y es particularmente valiosa en pacientes con hígado graso. Sin embargo, las imágenes por TC de nueva generación han mejorado la sensibilidad de ésta para la detección de metástasis hepáticas. En la práctica actual, la RM está reservada para pacientes que tienen hallazgos sospechosos pero no definitivos en la TC, en particular si se necesita una mejor definición de la carga de la enfermedad hepática para tomar decisiones sobre la posible resección hepática (86,95).

- **Ultrasonido transrectal**

El ultrasonido transrectal (UTR) es útil en la estadificación del tumor rectal (T) del cáncer de recto. La precisión del UTR oscila entre 80 y 95%, en comparación con 75 a 85% con RM y 65 a 75% para TC (80). Esta es una distinción importante ya que a los pacientes con cáncer de recto T3 o T4 se les ofrece quimiorradioterapia neoadyuvante antes de la cirugía.

En pacientes con tumores anteriores, la UTR puede evaluar el grado de afectación tumoral de la fascia mesorrectal (el margen lateral), que predice la distancia del tumor al plano de resección circunferencial en la cirugía de cáncer de recto. Sin embargo, para los tumores posteriores o posterolaterales, la distancia al margen de resección circunferencial (MRC) no se puede estimar usando la UTR, ya que no se cuentan con estructuras vecinas que permitan la evaluación del MRC.

- **Tomografía por emisión de positrones (PET - CT)**

Mientras que las imágenes convencionales brindan información sobre anatomía y/o morfología, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) provee data sobre actividad metabólica y función (96).

Aunque no parece agregar información significativa a las tomografías computarizadas para la estadificación rutinaria del CR (97). Un análisis retrospectivo con 67 pacientes (24 - 84 años) con CCR, confirmó el rol del PET-CT en el estadiaje. Todos los pacientes se realizaron imágenes convencionales de estadiaje y PET-CT; los planes de tratamiento antes y luego del

PET fueron comparados y clasificados en dos grupos: Grupo A, pacientes con cambio en la terapia luego del PET-CT y Grupo B, pacientes sin cambios en el manejo tras el PET-CT. 20 pacientes se situaron en el Grupo A (30%, IC 20.2 - 41.7), mientras que 47 pacientes encajaron en el Grupo B (70%, IC 58.3 - 79.8). Entonces, el uso de PET CT cambio el plan de tratamiento propuesto inicialmente en el 30% de los casos, donde 1/3 de los pacientes cambio a terapia con intención curativa o terapia paliativa y viceversa (98).

El PET-CT se encuentra limitado para determinar estadiaje del "T" y es superado por el ultrasonido transrectal y la resonancia magnética (99). En relación al "N", el PET CT tiene la habilidad de proporcionar la actividad metabólica para distinguir entre una adenopatía maligna vs. benigna, aunque con una sensibilidad global para el estadiaje ganglionar de solo el 29% (100,101).

Finalmente, el papel establecido del PET como complemento de otras modalidades de imagen se describe en los siguientes escenarios: Localización del o de los sitios de recurrencia de la enfermedad en pacientes con CEA en incremento sin evidencia de enfermedad en exámenes radiológicos convencionales y en la evaluación de los pacientes candidatos para la resección de metástasis hepáticas aisladas, ya que el PET- CT reduce el número de laparotomías no terapéuticas (102)(103). Además, parece ser útil en el estadiaje preoperatorio del CCR, permitiendo la detección de enfermedad a distancia y un correcto estadiaje inicial que marca el pronóstico y la intención de las terapias (96).

La guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen contempla la agrupación de las dosis de radiación para comprender mejor la magnitud de la dosis en las diferentes exploraciones realizadas (Tabla N° 11).

Tabla N° 11: Clasificación de las dosis efectivas características de la radiación ionizante procedente de las técnicas habituales de diagnóstico por imagen

Clase	Dosis efectiva característica (mSv)	Ejemplos
0	0	Ecografía, resonancia magnética
I	< 1	Radiografía de tórax, de extremidades o de pelvis
II	1 - 5	Radiografía de la columna lumbar, medicina nuclear (Ejemplo: gammagrafía ósea) y TC de cabeza y cuello
III	5 - 10	TC de tórax y abdomen, medicina nuclear (Ejemplo: Cardiaca)
IV	> 10	Algunas pruebas de medicina nuclear (Ejemplo: PET)

Por tanto en cada estudio de imagen se colocará a la derecha la clase de dosis efectiva característica de la radiación ionizante. Ejemplo: (0, I, II, III ó IV)

7.3.3.1 Recomendaciones de la guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen

Ecografía hepática (0)

Indicaciones: **(Grado de recomendación B)**

- En caso de sospecha de metástasis hepáticas.

Tomografía axial multicorte (TAM) (III)

Se debe realizar TAM con contraste oral y endovenoso de abdomen/pelvis y tórax.

Indicaciones: **(Grado de recomendación B)**

- Como parte de estadiaje local preoperatorio para evaluar las lesiones rectales antes de una radioterapia preoperatoria.
- En caso de metástasis hepáticas y para las recidivas locales.

Resonancia Magnética (0)

Indicaciones: **(Grado de recomendación B)**

- Como parte del estadiaje local preoperatorio para evaluar las lesiones rectales antes de una radioterapia preoperatoria.
- Considerar realizar estudios de resonancia magnética abdomino-pélvica con contraste con el objetivo de estadiaje y seguimiento en caso que el paciente no pueda realizarse tomografía con contraste debido a alguna contraindicación.
- Lesiones hepáticas no concluyentes con estudios previos o de forma complementaria.

PET-CT

Indicaciones: **(Grado de recomendación B)**

- Cuando los estudios de tomografía son no concluyentes o negativos pese a un incremento de los valores séricos de CEA y deterioro clínico. El PET-CT y los anticuerpos monoclonales permiten identificar metástasis hepáticas y recidivas locales.
- Pacientes que serán sometidos a metastasectomía.
- Pacientes con contraindicación fuerte de la sustancia de contraste.

7.3.4 Anatomía patológica

El reporte patológico de la pieza quirúrgica debe incluir:

- Descripción del grosor del tumor y del espécimen.
- Grado histológico.
- Profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (T).
- Número de ganglios regionales evaluados.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) recomiendan la evaluación de 12 ganglios linfáticos como mínimo para identificar con precisión CCR temprano (104,105). El número de ganglios que pueden ser resecados varían según la edad, el sexo, el grado histológico del tumor y la localización (106). En pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, el número de ganglios resecados podría ser considerado un marcador de respuesta al tratamiento y por ende de mejor pronóstico (107,108).

Dos estudios sobre CR han reportado que el número mínimo de ganglios resecados para predecir con exactitud CR estadio clínico II varía entre 14 y > 10 ganglios linfáticos (109,110). Un estudio del SEER demostró que en pacientes con EC I y II de CR, la SG mejoraba de forma proporcional al número de ganglios resecados (111). Un estudio observó que el número de ganglios resecados en el CR tratado con terapia neoadyuvante fue significativamente menor comparado a los tratados con solo cirugía (13 vs. 19, $p < 0.05$, 7 vs. 10, $p \leq 0.0001$) (112,113).

- Número de ganglios linfáticos positivos (N).
- La presencia de metástasis distantes a otros órganos o ganglios linfáticos no regionales (M).
- El estado de los márgenes proximal, distal, circunferencial (radial) y mesentérico.

- Marcar el área del tumor con mayor profundidad de penetración por parte del cirujano permite que el patólogo evalúe de forma directa el estado del margen (104).
 - El MRC se define como el margen radial más próximo entre la penetración más profunda del tumor y el ángulo del tejido blando resecado alrededor del recto (Ejemplo: Un tumor de aspecto retroperitoneal o subperitoneal) o desde el ángulo del ganglio linfático.
 - La medición debe ser en milímetros y un MRC positivo es cuando un tumor se encuentra dentro de 1 mm del margen transeccional (114–116). El margen circunferencial o el margen de resección circunferencial es un importante parámetro patológico dentro del estadiaje del cáncer de recto ya sea no encapsulado o solo parcialmente encapsulado por peritoneo, por ser un fuerte predictor de recurrencia local y sobrevida global (105,117),(118), incluyendo pacientes candidatos a neoadyuvancia (116,119),(120).
 - El margen peritoneal es el margen radial encapsulado por una superficie peritonealizada (serosa).
- h. Efecto del tratamiento neoadyuvante
- La respuesta al tumor debe ser graduado en una escala de 0 (respuesta completa donde no se observan células neoplásicas viables) a 3 (pobre respuesta donde se observa enfermedad residual extensa, mínima o ninguna respuesta al tratamiento (121–123).
- i. Invasión linfovascular (ILV).
- j. Invasión perineural (IPN).
- Varios estudios han demostrado que la presencia de IPN está asociado a un factor de mal pronóstico por el riesgo de recurrencia local e incluso es un factor de alto riesgo de recurrencia sistémica (116,124).
- k. El número de depósitos tumorales.
- Los depósitos tumorales (DT) o nódulos satélites, están ubicados en la grasa perirrectal y dentro del drenaje linfático del tumor primario. La mayoría de los DT podría deberse a IPV o IPN. Los DT deben ser clasificados como pN1c (104). El número de DT debe ser reportado, ya que se ha asociado con un riesgo menor de SG y SLE (125–129). Un análisis multivariado demostró que los pacientes con pN0 sin nódulos satélites (NS) tienen 91.5% de SG a 5 años comparado con 37% en los pacientes con pN0 pero con la presencia de NS ($P < 0.0001$)(129).

7.4. Estadificación según la AJCC (8va edición)

Tabla N° 12: Definiciones TNM

Tumor primario (T)

Tx	Tumor primario no evaluable.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade a través de la muscular propia hacia los tejidos peri-colorrectales.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral (incluyendo la perforación macroscópica del intestino a través del tumor y la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral).
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluables.
N0	No ganglios linfáticos regionales.
N1	1 a 3 ganglios linfáticos positivos (tumor en ganglios linfáticos ≥ 0.2 mm), o cualquier número de depósitos y todos los ganglios identificables son negativos.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos de tumor en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados, sin metástasis a ganglios regionales.
N2	4 o más ganglios linfáticos son positivos.
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en siete a más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis (M)

M0	No metástasis a distancia por imágenes, no evidencia de tumor en sitio distante u otros órganos.
M1	Metástasis en 1 o más sitios a distancia u órganos o metástasis peritoneal.
M1a	Metástasis limitada a un órgano o sitio (por ejemplo: hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional) sin metástasis peritoneal.
M1b	Metástasis en 2 o más sitios u órganos identificados sin metástasis peritoneal.
M1c	Metástasis solo a la superficie peritoneal o con otro sitio o metástasis orgánica.

Estadíaje:

Estadio 0	Tis,N0,M0
Estadio I	T1,N0,M0 / T2,N0,M0
Estadio IIA	T3,N0,M0
Estadio IIB	T4a,N0,M0
Estadio IIC	T4b,N0,M0
Estadio IIIA	T1-T2,N1-N1c,M0 / T1,N2a,M0
Estadio IIIB	T3-T4a,N1/N1c,M0 / T2-T3,N2a,M0 / T1-T2, N2b,M0
Estadio IIIC	T4a,N2a,M0 / T3-T4a,N2b,M0 / T4b,N1-N2,M0
Estadio IVA	T1-T4,N1-N2,M1a
Estadio IVB	T1-T4,N1-N2,M1b

Estadio IVC	T1-T4,N1-N2,M1c
--------------------	-----------------

La revisión 8° edición de la clasificación TNM introdujo M1c para indicar la carcinomatosis peritoneal con o sin metástasis a órganos viscerales. Además, se considerará a las micrometástasis ganglionares (< 0.2 mm de diámetro) como metástasis positivas dado que han demostrado ser también un factor de mal pronóstico (130).

7.5. Clasificación

7.5.1 Clasificación del pólipo rectal

El pólipo rectal invasivo (PRi) se caracteriza por invadir la muscularis mucosae y la submucosa (T1). Contrariamente a los pólipos clasificados como carcinoma in situ (Cis) que no penetran dentro la submucosa y por ende son incapaces de desarrollar metástasis ganglionar regional (105). El nivel de invasión en el pólipo es un factor crítico y dictamina si el manejo endoscópico de un pólipo maligno es adecuado. Se ha demostrado que esta profundidad de invasión se correlaciona con el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos. Haggitt et al (131,132) describieron un sistema de clasificación para pólipos pediculados con niveles de invasión que van de 0 a 4. El nivel 0 indica carcinoma in situ o carcinoma intramucoso. Estas lesiones no son invasivas y, por lo tanto, se comportan como adenomas benignos debido a la ausencia de linfáticos en la capa de la mucosa. Las lesiones de nivel 1 tienen un adenocarcinoma que invade la mucosa muscular en la submucosa y están estrictamente limitadas a la cabeza del pólipo. Los carcinomas que invaden el cuello del pólipo se consideran lesiones de nivel 2. La invasión del carcinoma en el tallo del pólipo es una invasión de nivel 3. Las lesiones de nivel 4 significa la invasión del adenocarcinoma en la pared del intestino debajo del tallo del pólipo, y se limita a la submucosa.

Los pólipos sésiles no contienen tallos, y se consideran equivalentes a un pólipo pediculado de nivel 4 con respecto a su incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos. Debido a la falta de caracterización de las lesiones sésiles en la clasificación de Haggitt y al reconocimiento de que el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos en cada lesión de nivel 4 no es el mismo; Kudo (133) clasificó estas lesiones en tres niveles: lesiones Sm1 cuando exhiben invasión en el tercio superior de la submucosa, invasión Sm2 en el tercio medio de la submucosa e invasión Sm3 en el tercio inferior de la submucosa (133).

7.5.2 Clasificación histológica del cáncer de recto

La clasificación histológica del cáncer de recto comprende los tumores epiteliales y los no epiteliales, según la WHO, 2017:

Tumores epiteliales:

A) Carcinomas:

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma adeno-escamoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado

B) Carcinoides:

- Célula enterocromafina (neoplasia secretora de serotonina)
- Célula L (péptido similar al glucagón y tumor secretor del péptido YY pancreático)

Otros

Tumores no epiteliales:

Tumores GIST
 Leiomioma
 Angiosarcoma
 Sarcoma de Kaposi (SK)
 Melanoma
 Linfomas
 Otros

7.5.3 Clasificación molecular del cáncer de recto

Con el objetivo de resolver las inconsistencias entre las clasificaciones de CCR basadas en la expresión genética y facilitar la traducción clínica, se formó un consorcio internacional (134) dedicado al intercambio y análisis de datos a gran escala entre grupos de expertos. Se evidenció seis sistemas de clasificación independientes que se unen en cuatro subtipos moleculares consensuales (CMSs) con características distintivas:

- CMS1 (Inestabilidad de microsatélites inmunes, 14%): Hipermutación, microsatélite inestable y fuerte activación inmune.
- CMS2 (Canónico, 37%): Epitelial, inestabilidad cromosómica y con marcada activación de la señalización WNT y MYC.
- CMS3 (Metabolismo, 13%): Epitelial y evidente desregulación metabólica.
- CMS4 (mesenquimal, 23%): Prominente activación del factor de crecimiento transformante β , invasión estromal y angiogénesis.

Sin embargo, algunas muestras presentaron comportamiento molecular mixto o indeterminado (13%) (134). Se considera que los grupos de CMS son el sistema de clasificación más robusto actualmente disponible para CCR, con interpretabilidad biológica clara y base para futuras estratificaciones clínicas y sub-tipo de intervenciones focalizadas. Sin embargo, esta clasificación aún no está recomendada en la práctica clínica.

7.6 Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

7.6.1 Manejo multidisciplinario

El manejo multidisciplinario del cáncer de recto (MMCR) permite que todas las disciplinas relevantes puedan contribuir a la atención del paciente oncológico con el objetivo de realizar un plan único en base a todas las recomendaciones del equipo.

El MMCR contribuye a asegurar la realización de pruebas diagnósticas apropiadas, a la toma de decisiones terapéuticas pertinentes y sobretodo a la elaboración de un plan terapéutico integral y prospectivo. Así mismo, existen otros beneficios, como contribuir con la educación continua del staff médico, médicos en entrenamiento y de cada personal de salud que participe de los mismos (135); el desarrollo de guías de manejo estandarizadas para el tratamiento de los pacientes, facilitar la investigación y participación de pacientes en estudios clínicos y finalmente tiene el potencial de facilitar vínculos con otras instituciones para términos de referencia y contrarreferencia de los pacientes.

El manejo multidisciplinario incluye el tratamiento de la enfermedad local con cirugía, radioterapia y quimioterapia de manera neoadyuvante o adyuvante y el tratamiento de la enfermedad avanzada con quimioterapia, terapia blanco o sus combinaciones.

7.6.2 Principios quirúrgicos

El manejo local del CR cuenta con una variedad de técnicas quirúrgicas, que se emplean según la localización del tumor y la extensión de la enfermedad (136–138).

Las técnicas quirúrgicas se pueden clasificarse en procedimiento locales e invasivos:

7.6.2.1 Procedimientos locales

La escisión local es una terapia apropiada para pacientes portadores de cáncer de recto en estadios tempranos sin características de alto riesgo y para aquellos con enfermedades más avanzadas pero que tienen contraindicaciones para la cirugía radical.

La escisión local realiza la extirpación del tumor y del tejido rectal adyacente, permitiendo la evaluación patológica de márgenes entintados, la diferenciación histológica, el compromiso vascular y la profundidad de invasión; sin embargo, esta técnica no extirpa ganglios linfáticos mesorrectales y, por tanto, podría ocultar metástasis ganglionar o depósitos de células tumorales en el mesorrecto.

Dentro de las ventajas de los procedimientos locales debemos considerar una mínima morbilidad (por ejemplo la preservación del esfínter) y mortalidad así como una rápida recuperación postoperatoria (139,140).

Dentro de las limitaciones tenemos la ausencia de un estadiaje ganglionar patológico que explicaría en parte una tasa de recurrencia local mayor en pacientes sometidos a escisión local vs. resección radical (140–142). Otra limitación es la probabilidad de márgenes positivos luego de una escisión local (EL). Una análisis con más de 164.000 individuos del National Cancer Data Base (NCDB) sometidos a resección de CR invasivo T1/T2 no metastásico diagnosticados entre 1998 y el 2010 demostró márgenes positivos en el 95% de los pacientes sometidos a resección local vs. el 76% sometidos a resección radical, $P < 0.001$ (143).

En relación a sobrevida, se ha observado una disminución baja pero estadísticamente significativa de la SG en los pacientes T1N0 sometidos a escisión local. Aunque algunos estudios con microcirugía endoscópica transanal (TEM) han demostrado una tasa de sobrevida superior comparado con resección radical (141,143), con variabilidad en los estudios (144).

A continuación se mencionan los criterios para la escisión local (145),(146),(147):

- Cáncer de recto T0 o T1.
- Tumor de menos de 3 cm de diámetro.
- Tumor que involucra $< 30\%$ de la circunferencia de la luz intestinal.
- Tumor móvil y no fijo.
- Capacidad de lograr márgenes limpios.
- Características histológicas favorables en biopsia (moderadamente o bien diferenciado y ausencia de invasión linfovascular o perineural).
- Ausencia de evidencia radiológica de enfermedad metastásica ganglionar regional (N0).

Algunos pacientes con enfermedades localmente avanzadas (por ejemplo, cT2 o superior) también pueden ser tratados con escisión local, si presentan comorbilidades médicas que impidan o rechacen cualquier cirugía transabdominal o el tener una esperanza de vida corta debido a enfermedad metastásica (148),(149).

Técnicas de escisión local:

- **Extirpación transanal (TAE)**

Tradicionalmente, los cánceres rectales inferiores fueron frecuentemente extirpados con TAE, sin embargo, actualmente TAE es menos común pero todavía se realiza para extirpar lesiones muy distales o cuando el equipo o la experiencia de la cirugía endoscópica transanal no está

disponible. La desventaja de TAE es la alta tasa de recurrencia, que va de 0 a 31%, que podría comprometer potencialmente la curación (149,150)(151).

- **Cirugía endoscópica transanal (TES)**

El TES es una técnica emergente que ofrece el acceso transanal en la resección de cáncer de recto temprano (152),(153). Se puede realizar con cualquiera de estas técnicas: microcirugía transanal endoscópica (TEM), operación transanal endoscópica (TEO) o la cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS).

En comparación con TAE, TES ofrece mejor visualización, exposición y acceso; como resultado, TES se asoció con menores tasas de fragmentación de muestras, márgenes positivos y recidivas locales que TAE (154).

Las indicaciones de TES son lesiones benignas o premalignas como pólipos rectales (adenomas) o úlceras rectales solitarias y lesiones malignas con características de bajo riesgo como tumor moderado o bien diferenciado y ausencia de invasión linfovascular y perineural.

Aunque, actualmente se están realizando ensayos para evaluar la escisión local de tumores T1N0 con rasgos patológicos de alto riesgo o tumores T2N0 después de quimiorradiación neoadyuvante, tal práctica aún no se considera estándar para todos los pacientes.

- **Escisiones posteriores (raramente usadas)**

Los cánceres rectales en el recto medio o superior que no fueron alcanzados por TAE fueron extirpados con una de las técnicas posteriores. Sin embargo, estas técnicas han sido en gran medida suplantado por TES debido a una mayor morbilidad. Siguen siendo una opción de rescate para el tratamiento de recidivas locales en el espacio presacro después de una resección perineal abdominal, o para el tratamiento de las fístulas que se presentan después de una resección anterior baja o prostatectomía.

7.6.2.2. Procedimientos invasivos

Los pacientes con adenocarcinomas rectales invasivos que no son candidatos para la escisión local deben someterse a cirugía transabdominal radical. Se prefiere una resección con conservación del esfínter si se puede lograr un margen distal negativo. Se requiere una resección abdominoperineal (RAP) si no se puede obtener un margen distal adecuado.

Los pacientes con cáncer de recto que cumplan con todos los criterios a continuación deben someterse a una resección con conservación del esfínter:

- Cáncer de recto invasivo cT2-4.
- Se pueda lograr un margen distal negativo.
- Función adecuada del esfínter anorrectal prequirúrgico.

Técnicas de resección con conservación del esfínter:

- **La resección anterior baja (RAB)**

Un procedimiento de preservación del esfínter implica la resección parcial o total del recto (es decir, resección anterior baja (RAB) seguida de una anastomosis colorrectal o coloanal para restablecer la continuidad intestinal.

La RAB implica la eliminación del colon sigmoide y el recto a un nivel donde el margen distal esté libre de cáncer, seguido de una anastomosis primaria entre el colon descendente y el recto (anastomosis colorrectal) o el esfínter anal (anastomosis coloanal). La flexura esplénica debe movilizarse para que el colon descendente alcance la pelvis profunda para la anastomosis.

- **La resección interesfinteriana (ISR)**

La resección interesfinteriana (ISR) para cáncer rectal bajo esta indicado para un grupo altamente selecto de pacientes con cáncer rectal bajo en los que un RAB estándar no produciría un margen distal adecuado. La proctectomía con resección interesfinteriana (ISR) puede ser una alternativa viable a la resección abdominoperineal. Los candidatos ideales generalmente son jóvenes con fuerza del esfínter precirugía y función intestinal adecuada. Además, se debe realizar una exploración de imagen por resonancia magnética (RM) de protocolo rectal antes de la cirugía para confirmar que el borde externo del esfínter interno y la muscular propia estén libres de cáncer.

El ISR extiende el margen quirúrgico más distalmente, separando los esfínteres anales internos y externos y eliminando el esfínter interno parcial o completamente. Anatómicamente, el esfínter anal interno es la continuación de la capa muscular del recto. Después de una proctectomía con escisión mesorrectal total e ISR, la continuidad intestinal se restablece con una anastomosis coloanal (con una bolsa colónica J, siempre que sea posible). El esfínter anal externo se conserva durante ISR para garantizar resultados funcionales razonables (es decir, continencia) después de la cirugía (155).

- **La escisión mesorrectal total (EMT)**

La EMT emplea una disección precisa y aguda entre las capas visceral y parietal de la fascia endopélvica para asegurar la eliminación en bloque del tejido areolar perirrectal, incluidos los márgenes laterales y circunferenciales de la envoltura mesorrectal, linfáticos, estructuras vasculares y perineurales. La EMT también preserva los nervios autónomos y reduce el riesgo de hemorragia presacra.

La EMT ha reemplazado a la disección roma como la técnica estándar para extirpar el tejido perirrectal cuando se realiza una cirugía radical de cáncer de recto (preservación del esfínter o RAP). La disección roma convencional tiene el potencial de violar la envoltura mesorrectal, dejando un tumor residual en la pelvis y causando una hemorragia mayor desde el plano presacro. Las células de cáncer rectal se extienden hacia abajo no solo dentro de la mucosa o muscular propia (es decir, propagación mural) sino también dentro del mesorrecto, que es la inversión peritoneal del recto superior. Por lo tanto, además de lograr márgenes distales y radiales negativos, también se debe realizar una EMT para eliminar por completo las células tumorales depositadas en esta "zona de diseminación descendente". Cinco centímetros de mesorrecto más allá del tumor primario se deben eliminar con una EMT (156–158) dado que el recto mide de 12 a 15 cm de largo, una extirpación completa del mesorrecto hasta el piso pélvico solo es necesaria para los cánceres en el tercio medio del tercio inferior del recto (147). Para los cánceres localizados en el recto superior, el mesorrecto se extirpa a 5 cm por debajo del tumor primario.

Técnicas en EMT:

- **EMT transabdominal estándar**

La EMT estándar se realiza trans-abdominalmente con técnicas abiertas, laparoscópicas o robóticas. Una EMT estándar para el cáncer de recto incluye:

- Extracción del mesorrecto, incluidos los márgenes lateral y circunferencial de la envoltura mesorrectal, a un nivel de 5 cm por debajo del margen distal del tumor primario (para tumores en el recto superior) o al piso pélvico (para tumores en el recto inferior o medio) (147).
- Eliminación del suministro de sangre y linfáticos de origen de la arteria rectal superior.
- El uso de disección aguda meticulosa, en lugar de disección roma, en el plano avascular entre la fascia pélvica parietal y visceral (159,160).

- **EMT transanal**

En centros con experiencia, EMT también se ha intentado transanalmente, particularmente para tumores rectales distales en pacientes obesos de sexo masculino con pelvis estrecha (161–163). Debido a que el margen distal se evalúa con precisión desde el comienzo del procedimiento, la EMT transanal tiene el potencial de definir los márgenes de resección más claramente que la EMT transabdominal estándar.

En un ensayo aleatorizado que comparó la EMT transanal con EMT estándar para el tratamiento del cáncer rectal bajo (< 6 cm del borde anal), la transanal logró una tasa de margen radial circunferencial positiva más baja (4 frente al 18%); otros resultados fueron comparables entre los grupos (164). Los estudios con un seguimiento de hasta 29 meses mostraron que EMT transanal tenía una tasa de recurrencia local comparable y una tasa de supervivencia a EMT estándar (162,165). Sin embargo, no se informaron los resultados oncológicos a largo plazo de la EMT transanal. Además, la lesión iatrogénica uretral se ha informado con EMT transanal en los hombres (166). Por lo tanto, la EMT transanal sigue siendo una técnica de investigación que solo debe ser realizado en centros con cirujanos experimentados. La EMT transabdominal sigue siendo el tratamiento estándar para la mayoría de los pacientes con cáncer de recto.

7.6.3. Principios de radioterapia

El tratamiento de radioterapia debe incluir al tumor y el lecho tumoral, considerando un margen de 2 a 5 cm, ganglios presacros y cadena iliaca interna. Los ganglios de la cadena iliaca externa deben también ser incluidos para tumores T4 que involucran estructuras anteriores. Los campos múltiples de radioterapia deberían ser utilizados (generalmente técnica de 3 ó 4 campos). El posicionamiento y otras técnicas que disminuyen el volumen de exposición del intestino delgado deben ser incentivados.

En pacientes sometidos a resección abdomino-perineal, el piso perianal debe ser incluido dentro de los campos a tratar.

La terapia de radiación de intensidad modulada y la radioterapia estereotáxica corporal deben ser utilizadas en situaciones clínicas especiales tales como re-irradiación en pacientes previamente tratados con enfermedad recurrente o en sitios anatómicos únicos, en el contexto de enfermedad oligometastásica.

- Dosis de radioterapia (RT de curso prolongado):

45-50 Gy en 25-28 fracciones a la pelvis.

La RT neoadyuvante debe considerar 45 Gy y boost al lecho tumoral de 5.4 Gy en 3 fracciones con 2 cm de margen.

La RT adyuvante debe considerar 45 Gy y boost al lecho tumoral de 5.4-9.0 Gy en 3-5 fracciones.

- Dosis de radioterapia de curso corto:

25 Gy en 5 fracciones y la cirugía debe ser realizada a 1 ó 2 semanas de completada la terapia.

Limitaciones para órganos de riesgo:

- Vejiga: Dosis máxima < 50 Gy.
- Cabezas femorales: Dosis máxima < 50 Gy.
- Intestino delgado: Dosis máxima < 50 Gy.

La Radioterapia Intraoperatoria (RIO), si está disponible, debe ser considerado para márgenes muy cercanos al tumor o positivos después de la resección, como un boost adicional, especialmente en tumores T4 o recurrentes. La dosis recomendada de RIO es 1.000 -1.250 cGy en R0 y 1.500-2.000 cGy en R1. Si la RIO no está disponible, 10-20 Gy en campo externo y/o braquiterapia en un volumen limitado, debe ser considerado prontamente después de la cirugía, previo a quimioterapia adyuvante.

Para neoplasia irresecables, dosis mayores de 54 Gy pueden ser necesarios, si es técnicamente posible. En pacientes con número limitado de metástasis pulmonar o hepática, la radioterapia puede ser considerada en casos seleccionados o bajo ensayo clínico. La radioterapia no debe ser utilizada en lugar de la cirugía de resección.

7.6.4 Principios de tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico del cáncer de colorrectal contempla quimioterapia, terapia blanco e inmunoterapia.

Tabla N° 13: Mecanismo de acción e indicaciones

Terapia	Mecanismo de acción	Indicaciones
5 - FU	Bloquea la enzima timidilato sintasa (TS), el cual es esencial para la síntesis del DNA.	Uso múltiple en combinación con varios agentes, ambos en el set adyuvante (postoperatorio) y el set metastásico.
Capecitabina	Prodroga que bloquea la enzima TS.	
Oxaliplatino	Inhibe la replicación y transcripción del DNA, formando enlaces cruzados con el ADN inter e intracatenarios.	Usado solo o en combinación con 5-FU/LV (FOLFOX) en el set adyuvante (postoperatorio) y el set metastásico.
Irinotecan	Inhibe la topoisomerasa I, una enzima que facilita el desenrollamiento y enrollamiento del ADN durante la replicación.	Usado solo o en combinación con 5-FU/LV (FOLFIRI) en el set metastásico.
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal que se une al ligando VEGF	Usado en combinación con FOLFOX o FOLFIRI en el set metastásico.
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal quimérico que se une al EGFR, bloqueando su sitio de unión.	Usado con Irinotecan o como un agente único en el set metastásico.
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado, que bloquea su sitio de unión.	Usado como agente único y en el set metastásico
Nivolumab	Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.	Como monoterapia está indicado para el tratamiento de tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital.
Pembrolizumab	Es un anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T.	

Un punto a considerar es que la eficacia del tratamiento sistémico se limita a los pacientes con adecuado performance status (PS) (≤ 2) debido a que los pacientes con PS pobre (> 2) son excluidos de los estudios clínicos y se desconoce el real beneficio de la intervención así como al mayor número de eventos relacionados en este grupo (173).

Las recomendaciones sobre el tratamiento sistémico en los diferentes escenarios así como la evidencia científica que lo avalan, se mencionan en el apartado N° 7.7.2

7.6.5. Procedimientos quirúrgicos y/o de intervencionismo en enfermedad metastásica

- Resección quirúrgica de la metástasis

Los estudios de los pacientes con cáncer de recto metastásico sometidos a resección de metástasis hepáticas colorrectales han demostrado que la curación es posible y debe ser el objetivo terapéutico en un número importante de éstos pacientes.

La determinación de la reseccabilidad debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario, los criterios para determinar la reseccabilidad para enfermedad metastásica son los siguientes: la posibilidad de alcanzar resección completa de toda la enfermedad evidente, dejar márgenes quirúrgicos negativos con una adecuada reserva hepática (178). La resección no debe ser indicada a menos que la remoción completa (R0) sea posible; ya que una resección incompleta no ha mostrado beneficio (179).

Los reportes muestran una sobrevida libre de enfermedad a 5 años cercana al 20% en pacientes que fueron sometidos a resección de las metástasis hepáticas (180) y un reciente metanálisis mostró una mediana de sobrevida de 38% (180,181). Además, un análisis retrospectivo y un metanálisis han mostrado que pacientes con metástasis hepáticas solitarias reseccadas presentan tasas de SG a los 5 años superior a 71% (182),(183).

La enfermedad metastásica en cáncer colorrectal a veces ocurre en el pulmón y ésta por ser extrahepática es de pobre pronóstico (184). Muchas de las recomendaciones de tratamiento indicadas en cáncer colorrectal metastásico hepático se aplican para el manejo de las metástasis pulmonares (184,185).

La evidencia acerca de las resecciones de las metástasis extrahepáticas es limitada. Un reciente análisis retrospectivo de pacientes sometidos a resección completa de las metástasis hepáticas y extrahepáticas mostró una tasa de sobrevida global a los 5 años menor que en pacientes sin metástasis extrahepáticas y todos los pacientes sometidos a resección de metástasis extrahepáticas experimentaron recurrencia de la enfermedad (186),(187).

Sin embargo, un estudio reciente de 1629 pacientes con cáncer colorrectal metastásico mostró que el 16% de los 171 pacientes sometidos a resecciones hepáticas y extrahepáticas simultáneas permanecieron sin enfermedad por 26 meses, lo que sugiere que la resección simultánea puede ser de beneficio significativo en pacientes bien seleccionados.

- Colocación de stent

La colocación de stent metálico es una oportunidad para lograr una cirugía con anastomosis primaria posterior a la descompresión, estos pacientes son sometidos a resecciones quirúrgicas con ostomía, seguido por una segunda operación con re-anastomosis (188). Esta técnica tiene una tasa de éxito de 97.8% y la tasa de éxito clínico es de 94.7% como puente para cirugía (189). Por lo tanto, con el propósito de servir como puente a la cirugía, la colocación de stent, tiene varias ventajas sobre la cirugía emergente, como por ejemplo: la estabilización clínica, el tratamiento completo de estadificación, la conversión de cirugía de emergencia a electiva, cirugía de una etapa con anastomosis primaria y como abordaje laparoscópico.

- Citorreducción agresiva y quimioterapia intraperitoneal para carcinomatosis peritoneal

Aproximadamente, el 17% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan carcinomatosis peritoneal, y el 2% presenta solo compromiso peritoneal como sitio de metástasis donde el objetivo de tratamiento en ellos es únicamente paliativo (190).

Varios análisis retrospectivos han abordado el papel de la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica perioperatoria (HIPEC) para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal sin metástasis extra-abdominales. En un único ensayo controlado aleatorizado, 105 pacientes recibieron tratamiento estándar (5-FU / LV con o sin cirugía paliativa) o se sometieron a cirugía citorreductora agresiva e HIPEC con Mitomicina C, 33 de 47 pacientes recibieron 5-FU/LV postoperatorio. La SG fue de 12.6 meses en el brazo estándar y de 22.3 meses en el brazo de HIPEC ($p=0.032$). Sin embargo, la morbilidad relacionada con el tratamiento fue alta y la mortalidad fue del 8% en el grupo HIPEC (191). Definitivamente, la morbilidad y la mortalidad están asociadas con HIPEC, y esto se vio en un metaanálisis de 2 ensayos controlados aleatorios y otros 12 estudios que encontraron tasas de morbilidad que variaron entre 23% a 44% y una mortalidad que varió de 0 a 12% (192). Por tanto, se recomienda la citorreducción agresiva y quimioterapia intraperitoneal para carcinomatosis en pacientes en los que se pueda asegurar un R0 y en centros especializados que cuenten con personal calificado.

- **Terapias ablativas para manejo de la metástasis:**

Los procedimientos ablativos pueden reemplazar o ser adicionados a los pacientes con oligo metástasis hepáticas o pulmonares. El estándar del manejo del paciente con cáncer de recto metastásico es la cirugía, si esta no es posible la ablación guiada por imagen o la radioterapia estereotáctica ablativa son opciones razonables (193),(193,194),(195). Un metanálisis de 90 estudios concluyeron que la infusión hepática arterial (HAI), la radioembolización y la quimioembolización arterial transcatéter (TACE) son similares en eficacia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico hepático (195,196).

- **Infusión arterial hepática (HAI)**

La colocación de un port arterial hepático o de una bomba implantable durante la intervención quirúrgica en las resecciones hepáticas con posterior infusión de quimioterapia dirigida a las metástasis hepáticas a través de la arteria hepática es una opción en el tratamiento local. En un estudio randomizado de pacientes con cáncer colorrectal metastásico hepático sometidos a resecciones hepáticas; la administración de Floxuridina y Dexametasona mediante HAI más 5-FU con o sin Leucovorina EV con respecto a la quimioterapia sistémica sola, demostró ser superior en sobrevida libre de enfermedad hepática a los 2 años (197). Otros ensayos clínicos han demostrado una mejora significativa en la respuesta y el tiempo a la progresión de la enfermedad hepática cuando la HAI ha sido comparada con la quimioterapia sistémica, aunque la mayoría de estudios, no mostró un beneficio en las tasas de sobrevida (198). Algunos estudios sugieren que la HAI puede ser útil en la conversión de los pacientes de un cáncer metastásico irresecable a resecable (199,200). Por tanto, se conocen los beneficios de esta técnica, sin embargo existen limitaciones para el uso de la HAI que incluyen la toxicidad biliar y el requisito de experiencia en esta técnica (198).

- **Terapia embólica arterial dirigida (TACE)**

TACE implica el cateterismo de la arteria hepática para administrar quimioterapia de manera local y así ocluir los vasos sanguíneos (201). Un ensayo aleatorizado utilizó TACE para suministrar perlas de Irinotecan en dilución (DEBIRI) vs. FOLFIRI EV, la técnica TACE mostró un beneficio en SG (22 vs. 15 meses) (202). En un reciente estudio que randomizó 30 pacientes con metástasis hepáticas irresecables que recibieron FOLFOX/Bevacizumab/DEBIRI y 30 que solo recibieron FOLFOX/Bevacizumab, DEBIRI mejoró la tasa de respuesta objetiva (75% vs. 54% a los 2 meses) (203).

- **Radiación dirigida al hígado o pulmón**

La radioterapia local incluye radioterapia externa estereotáctica (RTEE) (204) o radioembolización arterial con microesferas (203,205)(206). La RTEE en el lugar de la metástasis puede ser considerado en pacientes con un número limitado de metástasis en el

pulmón o hígado o en pacientes sintomáticos, sin embargo ésta nunca debe sustituir a la cirugía. Las técnicas de RTEE incluyen radioterapia estereotáxica corporal (RTEC) y radioterapia de intensidad modulada (RTIM), las cuales utilizan imágenes computarizadas para irradiar el sitio del tumor y disminuir la toxicidad en el tejido normal (207)(208))(209)(210). En cuanto a la radioembolización, un estudio prospectivo fase III con 44 pacientes mostró que la radioembolización combinada con quimioterapia puede alargar el tiempo de progresión al tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico hepático (2.1 vs. 4.5 meses) (211)). En otro estudio prospectivo multicéntrico fase II, se encontró una mediana de SLP de 2.9 meses para el tratamiento de las metástasis hepáticas con radioembolización Itrio-90 en pacientes refractarios al tratamiento estándar (212).

- Ablación tumoral

A pesar que la resección es el manejo estándar para el tratamiento local de las metástasis resecables, los pacientes con oligo metástasis hepáticas o pulmonares pueden ser considerados para terapia ablativa. Las técnicas ablativas incluyen ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación por microondas, crioablación, inyección percutánea con etanol y electrofulguración. Un estudio reciente randomizó a 119 pacientes a tratamiento sistémico o tratamiento sistémico con RFA con o sin resección, éste no encontró diferencias significativas en SG, pero el grupo que usó RFA obtuvo una mejora en la SLP a los 3 años (27.6% vs. 10.6%)(210). Un pequeño número de estudios retrospectivos han comparado la RFA y la resección en el manejo de las metástasis hepáticas y pulmonares y muchos de ellos han demostrado que la RFA es inferior a la resección en cuanto a tasas de recurrencia local y SG a los 5 años (213), es por ello que se requieren más estudios acerca de los beneficios de la RFA, ya que éste puede proveer resultados aceptables en pacientes con metástasis pequeñas que puedan ser sometidas a tratamiento ablativo con suficientes márgenes (194,213).

7.6.6 Tratamiento del cáncer de recto

A. Tratamiento del pólipo rectal asociado a cáncer invasivo

1. En pacientes con pólipo del recto medio asociado a cáncer invasivo, **se sugiere** marcar durante la colonoscopia el sitio del pólipo 48 horas antes del acto quirúrgico. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Se realizó una revisión retrospectiva (214) con 50 pacientes que se sometieron a un tatuaje endoscópico preoperatorio para la localización intraoperatoria del tumor. Ellos informaron una tasa de éxito del 88% en lograr resección tumoral con márgenes proximales y distales apropiados así como resección de ganglios linfáticos. Del mismo modo, en un estudio clínico comparativo prospectivo de Arteaga-González et al. (214,215). Los pacientes fueron separados en dos grupos, un grupo con tatuaje endoscópico preoperatorio (T) y a un grupo sin tatuaje (ST), el cual localizó el tumor intraoperatoriamente mediante enema contrastado. Los tumores se visualizaron con éxito y precisión en el 100% del grupo T frente al 80.8% del grupo ST. Los del grupo T también tuvieron un tiempo operatorio y de hemorragia postoperatoria significativamente más bajo. No hubo complicaciones en el grupo con T, mientras que en el grupo sin ST la visualización del tumor condujo a una resección innecesaria de un segmento saludable de colon y en otro paciente con márgenes de resección inadecuados. Por lo tanto, se concluyó que el tatuaje endoscópico preoperatorio es seguro, efectivo y posiblemente superior para la localización intraoperatoria del tumor. Por consenso, los colaboradores externos sugieren como tiempo apropiado de marcaje 48 horas antes de la cirugía.

2. En pacientes con pólipo rectal pediculado asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 4, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La adecuación de la resección endoscópica depende del riesgo de metástasis ganglionar, ya que la resección endoscópica no elimina ni evalúa el estado de los ganglios linfáticos. Muchos estudios han demostrado que la incidencia de metástasis ganglionares es < 1% para los pólipos completamente extirpados por vía endoscópica con un nivel de invasión Haggitt 1, 2 ó 3. Cranley y sus colegas sugieren una incidencia de 0.3% de afectación ganglionar en pólipos pediculados con características histológicas favorables (216). Las características histológicas favorables incluyen lesiones T1, de grado histológico 1 ó 2, sin invasión linfovascular y con márgenes de resección negativo (217). En un estudio retrospectivo, se siguieron 25 pacientes durante más de una década (14 varones y 11 mujeres) con pólipos malignos pediculados tratados solo con polipectomía con atrapamiento por cauterio. No hubo mortalidad por CCR y ningún paciente desarrolló recurrencia durante el período inicial de vigilancia de aproximadamente cinco años. En general, los pacientes con pólipos pediculados malignos les va extremadamente bien si se los trata adecuadamente en el momento de la polipectomía inicial. Los pacientes con pólipos malignos resecados pueden representar un subgrupo especial de pacientes que requieren vigilancia durante períodos más prolongados de lo que las pautas actuales recomiendan (131). Los colaboradores expertos recomiendan la observación en este escenario siempre y cuando se realice un examen físico cada 3 a 6 meses y RNM pélvica durante el seguimiento para valorar el compromiso ganglionar.

3. En pacientes con pólipo sésil T1 asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente, con características histológicas favorables y márgenes libres, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Para pacientes con resección completa de un solo pólipo sésil (pT1) con características favorables y márgenes no comprometidos, la observación está recomendado, considerando que la incidencia de resultados adversos puede ser mayor comparado con la de los pólipos malignos polipoides (pedunculados). Un estudio retrospectivo institucional evaluó la estrategia de manejo de los pólipos malignos. De 47 pacientes, 17 (36%) presentaron histología favorable. Dieciséis (94%) fueron solo tratados con polipectomía. Ninguno presentó un resultado adverso (mediana de

seguimiento de 70 meses). Treinta pacientes (64%) presentaron una histología desfavorable y 21 pacientes (70%) fueron sometidos a colectomía, cinco pacientes fueron sometidos a radiación, cuatro pacientes no fueron sometidos a tratamiento adicional. Diez de 30 pacientes con histología desfavorable presentaron resultados adversos que difirieron en forma significativa con el grupo de histología favorable ($p=0.03$). La conclusión de este estudio fue que la polipectomía endoscópica es adecuada y suficiente para el manejo de los pólipos malignos con histología favorable (218).

4. En pacientes con pólipo rectal sésil T1 asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, **se sugiere** optar por manejo quirúrgico (escisión transanal o resección transabdominal). **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Las lesiones sésiles con profundidad Sm1 o Sm2 y características histológicas desfavorables así como las lesiones sésiles con Sm3 de profundidad tienen una incidencia mucho más alta de metástasis ganglionares que oscilan entre 12 y 25%, lo que indica una necesidad de resección oncológica para un tratamiento exitoso y un resultado óptimo (219).

5. En pacientes con pólipo rectal asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difícil de evaluar o características histológicas desfavorables, **se recomienda** escisión total del mesorrecto por vía transanal o resección transabdominal. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Los pólipos fragmentados o con márgenes no evaluables deben ser abordados mediante la escisión transanal o resección transabdominal. En pacientes con características histológicas desfavorables, la resección transabdominal debería ser considerada con el objetivo de incluir la linfadenectomía. Las características histológicas desfavorables son grado histológico 3 ó 4, invasión angiolinfática y/o margen de resección positivo que le confiere un riesgo alto de metástasis linfática. Aunque no existe aún consenso de la definición de margen positivo por polipectomía, se hace referencia a la presencia de tumor dentro de 1 a 2 mm del margen de sección o por la presencia de células tumorales dentro de la diatermia del margen de sección (217,218,220,221). El tumor *budding* (TB) (presencia de células tumorales aisladas o en pequeños grupos situadas en el frente infiltrante del tumor), se ha asociado en varios estudios con un pronóstico desfavorable que limita el control local con solo polipectomía (222–225). Un estudio retrospectivo determinó la eficacia del ultrasonido endorrectal en el manejo de los pacientes con pólipos rectales malignos resecados mediante colonoscopia. La morfología de los pólipos fue descrito en 31 pacientes (49%), 26 (41%) fueron sésiles y 6 (9%) fueron pedunculados. Los márgenes fueron positivos en 22 (35%), negativos en 19 (30%) y no fueron especificados en 22 (35%). La mayoría de los tumores fueron bien o moderadamente diferenciados; solo 3 (5%) fueron pobremente diferenciados. Treinta y tres pacientes fueron sometidos a cirugía (3 a resección anterior baja y 30 a escisión transanal); 30 no tuvieron cirugía adicional. La precisión del ultrasonido endorrectal en la evaluación de la presencia de cáncer residual en la pared rectal en pacientes que fueron sometidos a cirugía fue 54%, con 39% de valor predictivo positivo y 65% de valor predictivo negativo. El ultrasonido endorrectal identifica en forma precisa nodos linfáticos metastásico en 2 de 3 pacientes que fueron sometidos a cirugía radical. Este estudio concluyó que el ultrasonido endorrectal no excluye definitivamente la posibilidad de tumor residual en pared rectal o en los ganglios mesentéricos en pacientes con pólipos malignos resecados endoscópicamente y en consecuencia, las decisiones respecto al manejo definitivo de estos pacientes no puede basarse en la polipectomía por ultrasonido endorrectal (226).

B. Tratamiento del cáncer de recto temprano (cT1-2,N0)

6. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 con características histológicas favorables, **se recomienda** escisión total del mesorrecto por vía transanal. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Tradicionalmente, los cánceres rectales bajos eran extirpados con escisión

transanal(147),(227). En la práctica contemporánea, dicha técnica es menos común, pero todavía se realiza para extirpar lesiones muy distales. La desventaja de la escisión transanal es la alta tasa de recurrencia, que va de 0 a 31%, comprometiendo potencialmente la curación (147,150). La escisión transanal es apropiada para estadios tempranos, específicamente para T1,N0, tumores < 3 cm bien o moderadamente diferenciados que estén a menos de 8 cm del borde anal y se limitan a menos del 30% de la circunferencia rectal y donde no hay evidencia de compromiso ganglionar (228). La microcirugía endoscópica transanal (TEM) puede facilitar la escisión de tumores pequeños cuando las lesiones se pueden identificar adecuadamente en el recto. La TEM puede ser técnicamente factible para lesiones más proximales, aunque los datos son limitados. Tanto la escisión transanal como la TEM implican una escisión perpendicular total del espesor de la pared intestinal hacia la grasa perirrectal y en ambos casos se requieren márgenes profundos (> 3mm), márgenes de la mucosa negativos, y se debe evitar la fragmentación tumoral (228,229).

7. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sin características histológicas favorables, **se recomienda** resección transabdominal. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Las ventajas de un procedimiento local están relacionadas a las bajas tasas de morbilidad y mortalidad y a la recuperación rápida postoperatoria; las limitaciones de una excisión local incluyen la ausencia de los hallazgos patológicos del compromiso ganglionar, por tanto estos pacientes sometidos a escisión local tienen una alta tasa de recurrencia local a diferencia de los sometidos a escisiones radicales como la resección transabdominal (230),(142). Un estudio retrospectivo con 282 pacientes con cáncer de recto cT1 sometidos a escisión transanal o resección radical, mostró una tasa de recurrencia de 13.2% vs. 2.7% respectivamente (142). Un estudio similar que incluyó 2124 pacientes portadores de cáncer de recto cT1, mostró una tasa de recurrencia de 12.5% vs. 6.9% respectivamente (140).

8. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx sin características patológicas de alto riesgo, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Las características patológicas de alto riesgo para compromiso ganglionar son las siguientes: margen de resección circunferencial positivo, infiltración linfovascular, pobre diferenciación e invasión en profundidad hasta el tercio inferior de la submucosa (sm3). Se realizó un subanálisis de 353 pacientes portadores de cáncer colon y recto con tumores T1 sometidos a tratamiento quirúrgico, se encontró que la tasa de compromiso ganglionar fue del 13%. Los factores predictores significativos de compromiso ganglionar tanto en el análisis univariado como multivariado fueron invasión sm3, invasión linfovascular y lesiones en el tercio inferior del recto. El grado pobremente diferenciado fue significativo en el análisis univariado, pero no en el modelo multivariado (231). En otro análisis de 301 pacientes portadores de cáncer colorrectal T1 sometidos a resección quirúrgica con intención curativa. La tasa global de metástasis en los ganglios linfáticos fue del 6.3%. La profundidad de la invasión submucosa (sm3) y la presencia de invasión linfovascular fueron factores de riesgo significativos para metástasis ganglionar tanto en el análisis univariado como en el multivariado, por tanto se recomienda ampliar la cirugía oncológica en los pacientes con dichas características patológicas (232). Por tanto aquellos pacientes con EC I y sin características de alto riesgo para compromiso ganglionar pueden pasar a observación. Los expertos recomiendan la observación en este escenario siempre y cuando se realice un examen físico cada 3 a 6 meses y RNM pélvica durante el seguimiento para valorar el compromiso ganglionar.

9. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx, **se recomienda** resección transabdominal o escisión total del mesorrecto por vía transanal. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En pacientes con cáncer de recto y tumores T1 sometidos a resección local y con hallazgos patológicos de alto riesgos, ya mencionados anteriormente, se debe resear nuevamente ampliando la cirugía. Los datos de las tasas de recurrencia local en seguimientos a largo

plazo en pacientes con cáncer de recto con tumores T2 sometidos a escisión local, son limitados (140). Un estudio Fase II sugiere que la quimiorradioterapia seguida de la escisión local podría ser una alternativa segura a la resección transabdominal en pacientes con cáncer de recto T2N0 (140,148). Por lo tanto, es importante la selección cuidadosa de los pacientes con resección local inicial que serán tributarios a resección transabdominal posterior.

10. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT1-2,N0,M0 sin características patológicas de alto riesgo, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La resección quirúrgica es la piedra angular de la terapia curativa en cáncer de recto. Sin embargo, la cirugía sola proporciona una alta tasa de curación solo para pacientes con enfermedad en etapa temprana. Después de la resección potencialmente curativa, las tasas de supervivencia a los cinco años son del 80 al 90% para los pacientes con tumores en estadio I, mientras que son inferiores al 80% para aquellos con enfermedad en estadio II o III. Muchos ensayos aleatorios han intentado mejorar los resultados de la cirugía sola mediante la adición de quimioterapia y radioterapia (RT), tanto antes como después de la cirugía. La RT ha surgido como un componente importante de la terapia adyuvante para el cáncer de recto debido a los distintos patrones de fracaso después de la resección. En contraste con el cáncer de colon, en el que el patrón de falla es predominantemente metástasis a distancia, el sitio de la primera falla en los pacientes sometidos a cirugía para el cáncer rectal se distribuye localmente (es decir, la pelvis) y en sitios distantes (por ejemplo, hígado, pulmón) (233). Por tanto, los pacientes con cáncer de recto ECp I resecado tienen un pronóstico excelente con cirugía sola y no necesitan terapia adyuvante. El tratamiento local del cáncer rectal tiene como objetivo disminuir la morbilidad y las secuelas funcionales asociadas con la resección radical; sin embargo, la escisión local se asocia con una mayor tasa de recurrencia local que la resección radical. Los criterios de selección estrictos son esenciales cuando se considera la escisión local, y los pacientes deben ser informados del riesgo de recidiva local (139). A diferencia de los tumores T1 sin compromiso ganglionar que pueden ser sometidos a resección local o resección transabdominal, en los tumores T2 con compromiso ganglionar negativo se prefiere la resección transabdominal, ya que se han observado tasas de recidiva local de 11% a 45% para éstos después de la escisión local (234). Si la patología revisada después de la cirugía no presenta características de alto riesgo no se requiere tratamiento adyuvante.

11. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2,Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT3,N0,M0 y características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, **se recomienda** tratamiento adyuvante en base a FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT, infusión 5-FU/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT y continuar con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La secuencia óptima de RT adyuvante y quimioterapia no se ha establecido de manera concluyente. Una opción es administrar dos meses de quimioterapia seguido de seis semanas de quimiorradioterapia con fluoropirimidina concomitante, seguido de dos meses de quimioterapia adicional. Sin embargo, una alternativa aceptable es comenzar con cuatro meses de quimioterapia y terminar con quimiorradioterapia concomitante basada en fluoropirimidina. Con la excepción del estudio GITSG, la mayoría de los ensayos que demuestran beneficio para la quimiorradioterapia combinada han utilizado una técnica de "sándwich", en la que uno o dos ciclos de quimioterapia fueron seguidos por la terapia de modalidad combinada y luego la quimioterapia adicional. Históricamente, este enfoque "sándwich" se siguió con el fin de obtener una RT planificada adecuadamente sin demorar innecesariamente el inicio de la terapia adyuvante. Sin embargo, no hay datos que indiquen un mejor resultado con la iniciación temprana, más que tardía, de la RT. Este problema fue abordado en un ensayo coreano que asignó al azar a 308 pacientes con cáncer de recto estadio patológico II o III resecado para comenzar la RT (45 Gy en 25 fracciones) con el primer o tercer curso planificado de 5-FU con Leucovorina. A los 10 años, no hubo beneficio significativo para la RT

temprana en términos de SLE (71 vs. 63%), supervivencia global (66 vs. 64%) o tasa de recurrencia (27 vs. 35%) locorregional o distante (235).

12. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2,Nx o pT3,N0,M0 luego de resección transabdominal y características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, **se recomienda** tratamiento adyuvante en base a infusión de 5-FU/RT, Capecitabina/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT, seguido de FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Dado los beneficios documentados de la RT y la quimioterapia, ningún ensayo ha establecido definitivamente un régimen adyuvante óptimo después de la resección del cáncer de recto en estadio patológico II o III. Tomados en conjunto, los resultados de los ensayos aleatorios sugieren que varios regímenes son apropiados: el uso concomitante de fluoropirimidina como sensibilizador de radiación durante la RT postoperatoria en lugar de la RT sola, el uso de 5-FU infusional se prefiere generalmente sobre el bolo 5-FU debido a su perfil de efecto secundario más favorable. Si la colocación de una infusión o colocación de alguna vía, no es una opción, la Capecitabina oral es un enfoque razonable para la radio sensibilización (236). Los datos disponibles, derivados casi exclusivamente del entorno neoadyuvante, apoyan la equivalencia terapéutica de la Capecitabina oral diaria y la 5-FU en infusión durante la RT para el cáncer rectal. Para la mayoría de los pacientes con cáncer de recto tempranos que van directamente a cirugía, se sugiere la terapia de modalidad combinada postoperatoria (quimioterapia más radioterapia pélvica basada en fluoropirimidina) sobre cirugía sola, incluso si se realizó una extirpación total mesorrectal (EMT). El número óptimo de cursos de terapia adyuvante es muy claro. En el contexto de terapia adyuvante de cáncer colorrectal, seis meses de terapia representa un enfoque estándar que es apoyado por ensayos aleatorios. Las pautas basadas en el consenso de la NCCN recomiendan un total de seis meses de terapia perioperatoria para el tratamiento del cáncer de recto resecado. En el contexto de terapia adyuvante, se sugiere un curso de cinco a seis semanas de quimiorradioterapia y cuatro meses adicionales de quimioterapia sola.

13. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,Nx y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx, **se sugiere** tratamiento adyuvante en base a QT/RT con Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Después del tratamiento con escisión local en el cáncer de recto EC I, el riesgo de recidiva local no solo es alto para lesiones T2, sino también para lesiones T1 con características de alto riesgo. En un estudio multicéntrico prospectivo fase II de 57 pacientes con cáncer de recto T1 y T2 que recibieron QT/RT (45 Gy - 5-Fluorouracilo 250 mg/m²/día por 5 semanas) luego de escisión local, la tasa de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años fue del 94% para los 53 pacientes con lesiones T1 y del 75% para los 4 pacientes con lesiones T2. Hubieron 2 recidivas locales durante todo el período de observación y no se informaron complicaciones serias, si no transitorias relacionadas con el tratamiento. Por lo que la adición de quimiorradioterapia a la escisión local de los adenocarcinomas rectales T1-T2 puede mejorar los resultados oncológicos menos favorables de la escisión local sola en este grupo de alto riesgo de metástasis ganglionares (237).

14. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT1-2,N0,M0, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El tratamiento local del cáncer rectal tiene como objetivo disminuir la morbilidad y las secuelas funcionales asociadas con la resección radical; sin embargo, la escisión local se asocia con una mayor tasa de recurrencia local que la resección radical. Los criterios de selección estrictos son esenciales cuando se considera la escisión local, y los pacientes deben ser informados del riesgo de recidiva local (139). A diferencia de los tumores T1 sin compromiso ganglionar que pueden ser sometidos a resección local o resección transabdominal, en los tumores T2 con compromiso ganglionar negativo se prefiere la resección transabdominal, ya que se han observado tasas de recidiva local de

11% a 45% para éstos después de la escisión local (234). Si la patología revisada después de la cirugía no presenta características de alto riesgo no se requiere tratamiento adyuvante.

15. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 sin otros factores de riesgo, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: No tenemos estudios concluyentes del beneficio del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de recto medio e inferior ECp II luego de ser sometidos a cirugía. Sin embargo, una opción para estos según las guías de la NCCN es la observación. La guía respalda esta opción de manejo debido a las altas tasas de sobrevida libre de enfermedad encontradas en pacientes con cáncer de colon ECp II de bajo riesgo que recibieron tratamiento adyuvante vs. los que no recibieron (81.4 - 82.7% vs. 79.3%) (238),(239). Los expertos recomiendan que la observación es una opción de manejo, siempre y cuando el paciente sea sometido a un seguimiento estricto.

16. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0, **se recomienda** tratamiento adyuvante en base a FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El papel de la terapia adyuvante en cáncer colorrectal EC II sigue siendo controvertida, sin embargo una alternativa en estos pacientes con cáncer de recto que fueron sometidos a resección transabdominal con pT3-4,N0 es la quimioterapia adyuvante en base a fluoropirimidinas (FP) durante 6 meses que se asocia con una mejor supervivencia. Estudios posteriores probaron la no inferioridad de las alternativas de FP orales y el beneficio de la poliquimioterapia basada en FP confirmó que la Capecitabina es equivalente a infusión de 5-Fluorouracilo (5-FU) y que la adición de Oxaliplatino a la terapia de FP intravenosa u oral es superior a la monoterapia con FP sola (139,240),(241).

C. Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0)

i. Tratamiento neoadyuvante

Los pacientes portadores de cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0 tienen 3 opciones de tratamiento:

- QT asociado a cursos largos de RT, luego resección de ser posible, seguido de QT adyuvante.
- Cursos cortos de RT (no recomendado para T4), luego resección de ser posible, seguido de QT.
- QT, luego QT-RT, seguido de resección si es posible.

Las opciones de quimioradioterapia preferidos independientemente de la secuencia del tratamiento son infusión de 5-FU/RT o Capecitabina/RT, una alternativa son bolos de 5-FU/Leucovorina/RT. Los esquemas de quimioterapia preferidos previos a la cirugía son FOLFOX o CAPOX, sin embargo, también se consideran 5-FU y Capecitabina como opciones de tratamiento. En el set adyuvante las opciones de tratamiento a recomendar son las mismas.

La cirugía debe ser realizada a las 5 a 12 semanas luego de culminar el tratamiento neoadyuvante y el tratamiento perioperatorio (neoadyuvante y adyuvante) que incluye QT y QT/RT debe ser aproximadamente 6 meses. Cuando la resección a realizarse posterior al tratamiento primario está contraindicada, los pacientes deberían ser tratados con un régimen sistémico para enfermedad avanzada.

Por otro lado, la mejora de las técnicas de imagen han permitido estudiar la posibilidad de que los pacientes con respuesta clínica completa posterior a quimiorradioterapia neoadyuvante eviten el procedimiento quirúrgico y las complicaciones devenidas del mismo optando por *observar y esperar* o “*watch and wait*”. Un estudio retrospectivo, comparó los resultados de 71 pacientes que fueron observados sin cirugía posterior a una respuesta clínica completa (grupo “*watch and wait*”) con 22 pacientes que tuvieron respuesta clínica incompleta pero que mostraron respuesta patológica completa posterior a la escisión mesorrectal total. La SG y la SLP en el grupo *watch and wait* a los 5 años fue 100% y 92%, respectivamente; y en el grupo operado 88% y 83%, respectivamente. Otro estudio prospectivo, que comparó 21 pacientes de 192 con respuesta clínica completa observados estrictamente (grupo “*watch and wait*”) con 20 pacientes con respuesta patológica completa luego de la cirugía, no evidenció diferencia estadísticamente significativas en la sobrevida global ni en la sobrevida libre de progresión, además los pacientes del grupo “*watch and wait*” tuvieron mejores puntajes en la función intestinal es decir, menor incontinencia y menor tasa de colostomía (242,243).

A pesar de estos resultados favorables para el *watch and wait*, se conocen estudios sin buenos resultados, por lo que aún no se puede recomendar como una opción de tratamiento. Una revisión de 218 estudios fase I/II o estudios retrospectivos y 28 estudios fase III de quimiorradioterapia y radioterapia neoadyuvante, mostraron una asociación de los tumores T3 con la recurrencia local en pacientes no sometidos a tratamiento quirúrgico y pocos estudios reportaron resultados a largo seguimiento después de lograr una respuesta patológica completa. La racional del “*watch and wait*” después de alcanzar una respuesta patológica completa se basa en observaciones retrospectivas, insuficientes aún para apoyar esta práctica excepto en pacientes no aptos o que rechacen el tratamiento quirúrgico (242).

Por otro lado, los pacientes que no logren respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia concurrente o secuencial, debido a progresión o enfermedad estable que limita el procedimiento quirúrgico (R0), deberán continuar con tratamiento sistémico.

17. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, **se recomienda** tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia, radioterapia o quimioterapia como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Los pacientes con tumores de recto T3-4,N0, con invasión muscular (estadio II) o con compromiso ganglionar sin metástasis a distancia (estadio III) deben recibir tratamiento neoadyuvante locoregional debido al alto riesgo de recurrencia local (riesgo asociado a la cercanía del recto a las estructuras pélvicas y órganos, la ausencia de una serosa rodeando el recto, y las dificultades técnicas para obtener márgenes quirúrgicos amplios). Los estudios han sugerido que algunos pacientes con tumores T3,N0,M0 pueden ser tratados adecuadamente con cirugía y quimioterapia adyuvante (244),(245). Sin embargo, el 22% de 188 pacientes con estadio clínico T3, N0 por ecografía endoscópica o resonancia tuvieron compromiso ganglionar mesorrectal en la revisión patológica; concluyendo que los cT3,N0 pueden ser infraestadiados, y deben recibir tratamiento neoadyuvante y requieren además tratamiento adyuvante (246).

18. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, **se recomienda** quimiorradioterapia neoadyuvante con Capecitabina/RT o infusión de 5-FU/RT de curso prolongado como opciones de manejo. **(Categoría 1, NCCN (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Los estudios han mostrado la eficacia equivalente de Capecitabina con 5-FU en pacientes con quimiorradioterapia neoadyuvante. El estudio randomizado fase III, NSABPR-04, comparó el uso prequirúrgico de infusión de 5-FU con o sin Oxaliplatino y Capecitabina con o sin Oxaliplatino, ambos brazos asociados a radioterapia, en 1608 pacientes con cáncer de recto estadios clínicos II y III. No se encontró diferencia en la tasa de eventos locoregionales a 3 años (11.2% vs. 11.8%), sobrevida libre de enfermedad a 5 años (66.4% vs. 67.7%), sobrevida global a 5 años (79.9%

vs. 80%), la tasa de resección local ni la tasa de preservación de esfínter (73.6% vs. 74.2%); sin embargo, se observó mayor toxicidad grado 3 - 5 en el grupo de pacientes que recibió Oxaliplatino, siendo el principalmente efecto adverso la diarrea (247).

19. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, **se recomienda** quimioradioterapia neoadyuvante con bolos de 5-FU/Leucovorina asociado a RT de curso prolongado (en pacientes no aptos a infusión de 5-FU o Capecitabina) o RT de curso corto (no recomendado en tumores cT4) como opciones de manejo.. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III GI INT 0144, mostró la equivalencia en SG y SLE de bolos de 5-FU/LV e infusión de 5-FU asociado a radioterapia concurrente; aunque la toxicidad hematológica fue mayor en el grupo de pacientes con bolos de 5-FU (248). Por otro lado, resultados de North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) mostraron que la administración postoperatoria de infusión de 5-FU durante la radioterapia pélvica estuvo asociado a mayor sobrevida comparado con bolos de 5-FU (249). La evidencia para recomendar estas alternativas de tratamiento han sido extrapolados de estudios realizados en el set de adyuvancia y la mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad ganglionar positiva. Los expertos consideran que bolos de 5-FU/LV/RT es una opción en pacientes que no son capaces de tolerar 5-FU en infusión o Capecitabina.

20. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0, **se recomienda** quimioterapia neoadyuvante con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Los ensayos clínicos han evaluado el beneficio de quimioterapia previo a quimioradioterapia concurrente y resección (QT de inducción) en pacientes con cáncer de recto EC II y III. En el estudio español GCR-3 fase II, los pacientes fueron randomizados a recibir CAPOX antes de QT/RT neoadyuvante seguido de cirugía o QT/RT neoadyuvante seguido de cirugía y de CAPOX adyuvante (250)(251). Se observaron respuestas patológicas similares (14% vs. 13%) y tasa de resección (R0) (87% vs. 86%), sin embargo la QT de inducción previo a QT/RT resultó menos tóxica y mejor tolerada. El estudio fase II que randomizó pacientes a QT/RT o cirugía con o sin FOLFOX de inducción, no encontró diferencias en los resultados clínicos, sin embargo el grupo con quimioterapia de inducción experimentó mayor toxicidad (252). El estudio fase II AVACROSS evaluó la seguridad y la eficacia de añadir Bevacizumab a CAPOX como terapia de inducción previo a Capecitabina/Bevacizumab/RT y cirugía (253), este régimen fue bien tolerado con una tasa de respuesta patológica completa de 36%. Los beneficios del tratamiento de inducción radican en la prevención o el manejo oportuno de las micrometástasis, altas tasas de respuesta patológica completa, disminución del tiempo en que los pacientes necesitan ileostomía, facilitan la resección, mejoran la tolerancia así como la tasa de término de la quimioterapia.

21. En pacientes con cáncer de recto cT4 candidatos a tratamiento neoadyuvante, **no se recomienda** RT de curso corto. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte en contra)**

Resumen de la evidencia: Un estudio multicéntrico fase III (254) que incluyó 1350 pacientes con cáncer de recto resecable comparó cursos cortos de RT neoadyuvante sin tratamiento adyuvante con otro grupo que no recibió RT neoadyuvante pero si recibió tratamiento adyuvante que incluyó QT/RT en pacientes seleccionados (ejemplo margen circunferencial positivo posterior a la cirugía) y no RT en pacientes sin evidencia de enfermedad residual posterior a la cirugía. Los resultados mostraron que los pacientes con RT neoadyuvante tuvieron significativamente menor tasa de recurrencia local y una mejoría del 6% en la sobrevida libre de enfermedad a 3 años ($p=0.03$), aunque no se observó diferencia en la sobrevida global en ambos brazos de estudio (255). El seguimiento a largo plazo con RT de curso corto, reportó una sobrevida a 10 años mejor en los pacientes con estadio III con margen circunferencial negativo que recibieron RT y cirugía vs. el grupo de solo cirugía (50% vs. 40%, $p=0.032$). Sin embargo, se evidenciaron neoplasias secundarias y otras causas de muerte secundario a neoplasias no rectales

en el grupo de radioterapia que en el grupo control (14% vs. 9%), negando alguna ventaja en la sobrevida en la población con nodos negativos (256). Debido a que los estudios se realizaron principalmente en población con cáncer de recto resecable, encontrándose beneficio en la población con margen de resección circunferencial negativo, los expertos no aconsejan este abordaje en los T4.

ii. Tratamiento adyuvante

La quimioterapia adyuvante es recomendada para todos los pacientes con estadios II/III de cáncer de recto posterior a QT/RT neoadyuvante y cirugía, siempre y cuando no se haya administrado quimioterapia neoadyuvante, independiente de los resultados patológicos. Pocos estudios han evaluado el efecto de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de recto, es por ello que su rol no está bien definido (257,258).

Respecto al tiempo de inicio y la duración del tratamiento adyuvante, una revisión sistemática y un metanálisis en el que involucraron más de 15000 pacientes con CCR mostró que una demora de 4 semanas en el inicio de la quimioterapia disminuye la sobrevida global en 14%, por lo que la QT adyuvante debería ser administrada tan pronto como el paciente esté clínicamente apto (259),(259,260). La duración del tratamiento adyuvante en cáncer de recto es aún incierta, sin embargo en el estudio MOSAIC, los pacientes con estadios II y III de CCR recibieron 6 meses de tratamiento adyuvante en base a FOLFOX (261), por tanto el tiempo de QT adyuvante en pacientes que recibieron QT/RT neoadyuvante sería de 4 meses.

22. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cT,N1-N2,M0 que logra resección transabdominal posterior a neoadyuvancia, **se recomienda** tratamiento adyuvante con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina hasta completar 6 meses de tratamiento perioperatorio como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III ECOG E3201, evaluó el efecto de añadir Oxaliplatino (FOLFOX) o Irinotecan (FOLFIRI) a una QT adyuvante basada en 5 FU/LV en pacientes con cáncer de recto EC II y III después de QT/RT neoadyuvante o adyuvante. Este estudio fue reemplazado más tarde por otro, que utilizó Bevacizumab, sin embargo los resultados iniciales que incluyeron 165 pacientes indicaron que FOLFOX adyuvante puede ser utilizado de forma segura en esta población. El estudio fase II ADORE que incluyó 321 pacientes con cáncer de recto, randomizó el tratamiento neoadyuvante a recibir FOLFOX o 5-FU/LV (262). FOLFOX demostró mayor tasa de SLE a 3 años, 71.6% vs. 62.9% (HR, 0.66, p =0.047). Además, el estudio CAO/ARO/AIO-04 encontró una mejora en SLE cuando Oxaliplatino fue añadido a 5-FU tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia, 75.9% vs. 71.2% (p=0.03) (262,263). Un metanálisis de 4 ensayos randomizados (1196 pacientes) concluyó que quimioterapia basada en 5-FU (5-FU/LV, Capecitabina o CAPOX) después de tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía no mejoró la SG y SLE o tasa de recurrencia a distancia en pacientes con estadios II y III (264). La adición de tratamiento adyuvante con 5-FU posterior a quimiorradioterapia neoadyuvante no mostró beneficio en la tasa de recurrencia local en el estudio EORTC Radiotherapy Group Trial 22921; sin embargo, se evidenció una mejora en la SLE (HR 0.87, p=0.13) en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (+/- RT) posterior a RT neoadyuvante (+/- quimioterapia basada en 5-FU) (265). Aunque datos concluyentes aún están pendientes para el uso de terapia adyuvante en pacientes con estadios clínicos II/III, se recomienda el uso de FOLFOX o CAPOX como quimioterapia de elección, aunque con menos evidencia se podría utilizar 5-FU/ LV o Capecitabina y puede ser considerado especialmente en pacientes que responden a 5-FU o Capecitabina neoadyuvante.

D. Tratamiento del cáncer de recto metastásico (cT, cN, M1)

i. Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico resecable pulmonar y/o hepático resecable

El 20%-34% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepática sincrónica, es decir evidencia de metástasis al diagnóstico o dentro de los 6 primeros meses del debut de la

enfermedad (266). Históricamente el manejo del cáncer colorrectal metastásico sincrónico resecable consistió en la resección inicial del tumor primario, sin embargo el enfoque de la resección hepática previa al tumor primario también es aceptado.

El criterio de resecabilidad en cáncer colorrectal metastásico hepático es otorgado por la probabilidad de lograr una resección completa de toda la enfermedad evidente con márgenes quirúrgicos negativos y de mantener una reserva hepática adecuada. Cabe señalar que el tamaño solo, rara vez es una contraindicación para la resección de un tumor, sin embargo la resección no debe realizarse si esta será incompleta, ya que no se ha demostrado que la resección R1/R2 sea beneficiosa (179,267).

Hoy en día, en estos pacientes con metástasis sincrónica a hígado, la resección del primario y de la metástasis hepática pueden ser realizadas simultáneamente o re-estadiados luego de un tratamiento neoadyuvante (268)(268,269),(270). Los datos sugieren que la quimioterapia previo a la resección de las metástasis hepáticas y antes de la resección del tumor primario también tienen un resultado efectivo en algunos pacientes (271), (272).

El tratamiento sistémico inicial con o sin agentes biológicos en este grupo de pacientes tiene como objetivo principal la erradicación temprana de las micrometástasis, mientras que el de la quimiorradioterapia o terapia local es el control local de la enfermedad antes de la cirugía.

Las ventajas potenciales de la quimioterapia perioperatoria incluyen el tratamiento temprano de las micrometástasis, la determinación de la respuesta a la quimioterapia, la cual sirve de pronóstico y ayuda en el tratamiento postoperatorio y evitar la terapia local en aquellos que progresan temprano. Las potenciales desventajas incluyen la pérdida del “tiempo oportuno” para la resección debido a la posibilidad de progresión de la enfermedad o tras el logro de una respuesta completa (273,274). Los resultados de un estudio de pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia preoperatoria indicaron que el cáncer viable todavía estaba presente en la mayoría de los sitios originales de metástasis cuando estos sitios fueron examinados patológicamente a pesar del logro de una respuesta completa evaluada mediante tomografía computarizada (273),(275).

Otro de los riesgos asociados a la quimioterapia preoperatoria incluye desarrollo potencial de esteatosis hepática e injuria sinusoidal hepática cuando se administran regímenes basados en Irinotecan u Oxaliplatino respectivamente, es por ello que para reducir estos riesgos el periodo de la neoadyuvancia no debe pasar los 3 meses y se debe monitorizar al paciente (276).

23. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con un tiempo total de 6 meses. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 4, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La duración del tratamiento sistémico perioperatorio en cáncer de recto metastásico sincrónico resecable no es claro, sin embargo el establecer el tiempo perioperatorio de 6 meses se basa en estudios de terapia adyuvante en CCR (261). La terapia sistémica en este tipo de pacientes si tiene un sustento claro, un reciente metanálisis realizado en 642 pacientes con CCR metastásico hepático sometido a cirugía sola o cirugía asociada a quimioterapia sistémica, encontró un beneficio en SLP (HR 0.75) y SLE (HR 0.71) pero no en SG en el grupo que recibió quimioterapia (277). Otro metanálisis incluyó los datos de 1896 pacientes portadores de enfermedad colorrectal resecable y también encontró una mejora de la SLE (HR 0.81) y no en SG de pacientes que recibieron quimioterapia sistémica perioperatoria, (277,278) además un metanálisis adicional no encontró beneficio en SG cuando adiciono quimioterapia posterior a la cirugía en cáncer colorrectal metastásico resecable (279),(280). En el estudio fase III (EORTC 40983) se evaluó el uso de FOLFOX perioperatorio (6 ciclos antes y después de la cirugía) en pacientes con cáncer de colon metastásico hepático resecable y demostró una mejora absoluta en la SLP a los 3 años (de 0.81% a 9.2%) cuando los pacientes fueron sometidos a cirugía y quimioterapia perioperatoria. Luego del tratamiento neoadyuvante hubo una

respuesta parcial del 40% y la mortalidad operatoria fue menos del 1% en ambos grupos (281). La secuencia óptima de quimioterapia aún no es clara, los pacientes con enfermedad metastásica hepática resecable podrían tener resección hepática de inicio seguido de quimioterapia adyuvante o quimioterapia perioperatoria (279), (281,282).

24. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se sugiere** la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con uso de agentes biológicos. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Los agentes biológicos no están recomendados como parte del tratamiento perioperatorio en el set metastásico, excepto como terapia inicial en pacientes con enfermedad irresecable que pueden ser convertidos a resecables. El uso de algunos anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica irresecable con buenos resultados, ha llevado al uso de estas combinaciones en el escenario preoperatorio. Sin embargo, la seguridad de administrar Bevacizumab pre o post operatorio en combinación con quimioterapia basada en 5-FU, no ha sido adecuadamente evaluada. Un estudio randomizado que incluyó 1132 pacientes que recibieron quimioterapia con o sin Bevacizumab como tratamiento inicial de cáncer colorrectal metastásico mostró que la complicaciones de la herida operatoria fueron mayores en aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores mientras se encontraban recibiendo quimioterapia asociado a Bevacizumab comparado con el grupo de solo cirugía (13% vs. 3.4%); sin embargo cuando la quimioterapia con o sin Bevacizumab fue administrada posterior a la cirugía (28 a 60 días) la incidencia de complicaciones en ambos grupos de pacientes fue baja (1.3% vs. 0.5%, $p=0.63$)(283). Por estos resultados se recomienda un intervalo de 6 semanas (lo cual corresponde a 2 vidas medias) entre la última dosis de Bevacizumab y la cirugía. El estudio New EPOC, mostró la falta de beneficio de Cetuximab asociado a quimioterapia como tratamiento perioperatorio en el set metastásico ($> 85\%$ recibió FOLFOX o CAPOX, aquellos que tuvieron exposición previa a Oxaliplatino, recibieron FOLFIRI). El grupo expuesto a quimioterapia y Cetuximab mostró una SLP significativamente menor que el grupo expuesto solo a quimioterapia (14.8 meses vs. 24.2 meses, $p<0.04$), por estos resultados se recomienda el uso cuidadoso de Cetuximab y Panitumumab en el set preoperatorio (284).

25. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** quimioterapia combinada con FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI por 2 a 3 meses, seguido de resección del tumor rectal y resección de la metástasis sincrónica con o sin terapia local, luego considerar infusión de 5-FU/RT, Capecitabina/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT como opciones de manejo por un total de 6 meses. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Quimioterapia combinada, resección del tumor y de la metástasis sincrónica resecable seguido de quimioradioterapia, es una opción de abordaje contemplada en las guías NCCN, en pacientes con CR y metástasis sincrónica resecable por conllevar un alto riesgo de metástasis a distancia durante el tratamiento locorregional y viceversa, riesgo de progresión local durante la quimioterapia combinada (285). Un estudio prospectivo en pacientes con cáncer de recto y metástasis hepática sincrónica resecable, evaluó los patrones de recurrencia y sobrevida luego de resección. De 185 pacientes, 108 (97%) recibieron quimioterapia y 91 pacientes (49%) recibieron terapia de radiación pélvica ya se antes de la cirugía ($n=65$, 71.4%) o luego ($n=26$, 28.6%) de la resección rectal. La tasa de sobrevida específica de enfermedad a los 5 años fue de 51% y 103 (70%) desarrollaron recurrencia: 88 pacientes (10%) recurrencia pélvica asociado a otras áreas y 7 de estas (4%) solo recurrencia pélvica. Los patrones de recurrencia no se correlacionaron con sobrevida y el análisis de riesgo demostró que la probabilidad de recurrencia pélvica fue significativamente menor que la recurrencia extra-pélvica ($p<0.001$) (286). Este estudio nos permite conocer de forma indirecta que esta opción es válida en pacientes con CR y metástasis sincrónicas resecables.

26. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** quimioterapia combinada con FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI por 2 a 3 meses, seguido de infusión de 5-FU/RT, Capecitabina/RT o bolos de 5-FU/Leucovorina/RT o cursos cortos de RT, seguido de resección del tumor rectal y

resección de la metástasis sincrónica con o sin terapia local y considerar continuar con terapia sistémica (la misma que recibió al inicio) por un total de 6 meses. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó el rol de la radioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto EC IV sometidos a cirugía con intención curativa (todos los pacientes recibieron quimioterapia +/- radioterapia seguido de cirugía con intención curativa). De 93 pacientes, 12 (26%) presentaron recurrencia local de los que no recibieron radioterapia, mientras los que recibieron RT neoadyuvante no desarrollaron recurrencia local ($p < 0.001$). El análisis univariado, mostró que tanto la edad, el sexo, el índice de masa corporal, localización del tumor o quimioterapia neoadyuvante fue asociado a recurrencia local. La supervida global a 5 años fue 43.3% para aquellos que no recibieron radioterapia vs. 58.3% en aquellos que recibieron radioterapia. La conclusión de este estudio fue que la radioterapia neoadyuvante debería ser considerada en pacientes con cáncer de recto estadio clínico IV. Estos datos añade evidencia que soporta la radioterapia neoadyuvante en el escenario de enfermedad metastásica resecable (287).

27. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** infusión de Capecitabina/RT, 5-FU/RT, bolos de 5-FU/Leucovorina/RT o cursos cortos de RT seguido resección del tumor rectal y resección de la metástasis sincrónica con o sin terapia local, luego quimioterapia en base a FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina o Capecitabina como opciones de manejo por un total de 6 meses. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio prospectivo realizado en 140 pacientes con cáncer de recto metastásico, 69 pacientes recibieron quimioradioterapia (26 en el preoperatorio y 43 en el postoperatorio) y en contraste 71 no recibieron tratamiento con radioterapia. El tratamiento de quimioradioterapia consistió en RT a dosis de 40.4-50.4 Gy asociado a quimioterapia con 5-FU o Capecitabina, un grupo de pacientes recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante. Se encontró una tasa de resección R0 del 97.9%, una supervida libre de recurrencia local significativamente mayor en el grupo de radioterapia preoperatoria que en el grupo de radioterapia postoperatoria ($p = 0.042$); sin embargo, no se evidenció una diferencia significativa en la supervida global entre el grupo de radioterapia y sin radioterapia (288). Otro estudio fase II, en el que se administró RT de curso corto, terapia sistémica con CAPOX, seguido de resección, la mediana de supervida global fue de 3.8 años, de los 36 pacientes que recibieron tratamiento radical, 2 (5.6%) tuvieron recurrencia local y 29 (80.6%) tuvieron recurrencia a distancia. A pesar del alto número de recurrencias después de un seguimiento de 8.1 años un porcentaje considerable de pacientes permanecían vivos.

ii. Tratamiento del cáncer de recto metastásico pulmonar y/o hepático sincrónico irresecable

Los pacientes con metástasis irresecable o quienes son médicamente inoperable deben ser tratados considerándose la presencia o ausencia de síntomas. Los pacientes sintomáticos pueden ser tratados con quimioterapia, quimiorradioterapia, radioterapia de curso corto (este último no recomendado en tumores T4), resección del segmento rectal involucrado, colostomía desfuncionante o stent, este tratamiento inicial debe ser continuado con terapia sistémica activa para enfermedad avanzada o metastásica.

Para pacientes con metástasis hepática o pulmonar asintomática irresecable, se recomienda terapia sistémica para enfermedad avanzada con la intención de convertirlos en resecables. Regímenes de quimioterapia con altas tasas de respuesta deberían ser considerados en pacientes con enfermedad potencialmente convertible. Estos pacientes deberían ser reevaluados para posibilidad de resección después de 2 meses de quimioterapia y luego cada 2 meses mientras se encuentren en tratamiento.

La elección del tratamiento es basado en los objetivos a alcanzar de la terapia, el tipo y el tiempo de la terapia previa, el perfil mutacional del tumor, la eficacia del tratamiento y el perfil de toxicidad.

28. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables sintomático que requieren manejo urgente, **se recomienda** infusión de 5-FU/RT, bolos de 5-FU/RT, Capecitabina/RT, RT de curso corto, resección del segmento rectal involucrado, ostomía desfuncionante o colocación de stent como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En cuanto a RT de curso corto, Jain et al mostró que ésta seguida de quimioterapia (Capecitabina/5-FU, Oxaliplatino o Irinotecan) en cáncer de recto metastásico puede disminuir el volumen tumoral (downstaging) y puede llevar a la resecabilidad del primario. En este estudio se evaluaron 70 pacientes con cáncer de recto metastásico a quienes se les administró RT de curso corto seguido de QT, el 61.4% de los pacientes tuvieron downstaging y el 58% lograron cirugía del primario. La SG de la cohorte a los 2 años fue 40%, la SLP y SG de los pacientes con resección del primario fue 17 y 37 meses, respectivamente; significativamente mayor respecto del grupo que no tuvo resección (289). El uso del stent se sustenta en varios estudios, uno de ellos es un metanálisis que incluyó 14 estudios randomizados y no controlados sobre la colocación del stent como puente para la cirugía donde confirmó el beneficio de éste sobre la cirugía de emergencia, la tasa de técnica de éxito fue de 96.9% y de éxito clínico de 94.2%, en cuanto a efectos adversos para el stent la tasa de perforación fue de 0.1%, la tasa de creación de ostoma estuvo entre 0%-51.1% y la tasa de anastomosis fue significativamente mayor en el grupo de stent (44.7%-100%) que en el grupo de cirugía (13.8%-100%, $p < 0.001$) (290). Dos recientes metaanálisis, reportaron resultados diferentes sobre la eficacia del stent y la cirugía de emergencia, uno de ellos reportó una tasa de éxito de 93.9% en el grupo de colocación de stent, con complicaciones a largo plazo significativamente mayores a diferencia del grupo de cirugía, mientras las complicaciones a corto plazo y la mortalidad no fue diferente entre los grupos (291). El otro metanálisis mostró que el grupo con colocación de stent tuvo menor tasa de beneficio clínico que el grupo de cirugía (93.1% vs. 99.8%). Aunque la tasa de complicaciones globales fueron diferentes, la mortalidad a los 30 días fue significativamente menor en el grupo con colocación de stent (4.2% vs. 10.5%). La tasa de hospitalización, el tiempo de inicio de la quimioterapia y la formación de ostoma fue significativamente menor en el grupo de uso de stent que en el grupo de cirugía (292). Por tanto, la colocación de stent como puente para una cirugía resectiva es una opción terapéutica efectiva y puede ser considerada como primera línea de tratamiento paliativo de la obstrucción secundaria en CCR.

29. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 4, SIGN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio prospectivo fase II NSABP C-10 evaluó 86 pacientes con cáncer de colon metastásico con ECOG 0-1, asintomáticos y con metástasis irresecable. Todos los pacientes recibieron FOLFOX-6 asociado a Bevacizumab. La mediana de edad fue 58 años, 52% de la muestra estudiada fue de sexo femenino. Doce (14%) presentaron morbilidad mayor relacionado al tumor primario intacto, 10 requirieron cirugía por obstrucción (8), perforación (1) y dolor abdominal (1) y 2 murieron. La incidencia acumulada de morbilidad mayor a 24 meses fue 16.3%. Once pacientes con tumor primario intacto fueron resecados sin evento de morbilidad, 8 con intención curativa y 3 por otras razones. Dos pacientes, tuvieron solo eventos de morbilidad menor, una hospitalización y una intervención quirúrgica. La mediana de SG fue 19.9 meses, resaltando la mejoría sintomática generada a nivel del primario y observada en las primeras 2 semanas de tratamiento (293). Además un estudio fase III de CCR metastásico evaluó la efectividad de adicionar Bevacizumab al tratamiento de quimioterapia estándar de primera línea. Un total de 376 pacientes fueron randomizados a FOLFIRI o FOLFOX-4 con Bevacizumab (Brazo A) o solo quimioterapia (Brazo B). El objetivo primario fue SLP y los objetivos secundarios fueron SG, tasa de respuesta y seguridad. Cerca de 60% de los pacientes recibieron FOLFOX-4 y 40% FOLFIRI. Luego de una mediana de 36 meses, 343 progresiones y 275 muertes. La mediana de SLP fue de 9.6 meses (IC 95% 8.2 - 10.3) y 8.4 meses (IC 95% 7.2 - 9) para los brazos A y B, respectivamente con un HR de 0.86 (IC 95% 0.7 - 1.07, $p = 0.182$). No se observaron

diferencias estadísticas en SG o tasa de respuesta global. Los regímenes que contenían Bevacizumab se asociaron con hipertensión, sangrado, proteinuria y astenia (294). Un estudio randomizado que incluyó 1137 con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado vírgenes de tratamiento buscó determinar el beneficio de la adición de Cetuximab (n = 578) o Bevacizumab (n = 559) a mFOLFOX6 o FOLFIRI. La mediana de seguimiento fue 47.4 meses, resultaron 263 sobrevivientes y de ellos el 82% habían progresado. La mediana de SG fue 30 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 29 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.88.CI 95%, 0,77-1,01; p = 0.08). La mediana de SLP fue 10.5 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 10.6 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.95 (CI 95%, 0.84-1.08; p = 0.45). Las tasas de respuesta tampoco fueron significativamente diferentes (59.6% vs 55.2% para Cetuximab y Bevacizumab, respectivamente (diferencia, 4.4%, CI 95%, 1.0% -9.0%, p = 0.13). Por tanto, no hubieron diferencias significativas en tasa de sobrevida cuando se comparó Cetuximab vs. Bevacizumab asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de colon metastásico KRAS no mutado. (295)

30. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFOX con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1++ , SIGN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, PRIME, comparó FOLFOX-4 con Panitumumab vs FOLFOX-4 solo como primera línea de tratamiento, encontrando una mediana de SLP de 10 vs 8.6 meses en pacientes RAS no mutado, respectivamente (p=0.01) y un beneficio en la SG a favor de Panitumumab en el grupo de RAS no mutado (p=0.03) (296). Por otro lado, el estudio fase II OPUS, comparó FOLFOX-4 con o sin Cetuximab, encontrando una tasa de respuesta con FOLFOX-4 con Cetuximab significativamente mayor que con solo FOLFOX-4 (46% vs 36%). En pacientes KRAS no mutado, la adición de Cetuximab a FOLFOX-4 estuvo asociado con un incremento significativo de la respuesta clínica (61% vs 37%, OR 2.54, p= 0.011) y a un bajo riesgo de progresión de enfermedad (HR=0.57; p=0.016). Por otro lado, FOLFOX-4 con Cetuximab fue bien tolerado (297). La evidencia más sólida del valor predictivo de la afectación del tumor primario y la respuesta a los inhibidores de EGFR es en el tratamiento de primera línea mostrada en el ensayo de fase III CALGB / SWOG 80405. El estudio encontró que los pacientes con KRAS WT del lado derecho (ciego a flexura hepática) tenían una SG más prolongada si se trataban con Bevacizumab que si se trataban con Cetuximab en primera línea (HR 1.36, IC 95%, 0.93 - 1.99, p=0.10), mientras que los pacientes del lado izquierdo (flexión esplénica) tenían una SG más prolongada si se trataban con Cetuximab al compararse con Bevacizumab (HR 0.77, IC 95%, 0.59 - 0.99; p=0.04). La SG se prolongó con Cetuximab vs Bevacizumab en los tumores del lado izquierdo (39,3 meses frente a 32,6 meses) pero se acortó en los tumores del lado derecho (13,6 meses frente a 29,2 meses).

31. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** CAPOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio prospectivo evaluó 19 pacientes con cáncer colorectal metastásico que fueron tratados con CAPOX y Bevacizumab, todos estos pacientes presentaron enfermedad hepática, pulmonar, peritoneal o metástasis ganglionar a distancia sin posibilidad de resección R0. La mediana de edad fue 66 años, CAPOX fue administrado durante 8 ciclos (mediana). En 16 casos evaluables, no se encontró pacientes con respuesta completa, 9 pacientes presentaron respuesta parcial y 6 tuvieron enfermedad estable y 1 tuvo progresión de enfermedad. La tasa de respuesta objetiva fue 56.3% y la tasa de control de enfermedad fue 93.8%. La mediana de tiempo a la progresión fue 9.3 meses y la mediana de sobrevida global fue 21.1 meses. Ningún paciente logró ser tratado con cirugía, inclusive cuando obtuvo una respuesta adecuada. No se evidenciaron efectos adversos tóxicos, y se presentó un solo caso de plaquetopenia grado 3. Los eventos adversos grado 3 no hematológicos fueron observados en total en 8 pacientes, incluyendo neuropatía periférica (3), bilirrubinas elevadas (2), náusea/vómitos (1), amilasa y estomatitis. La conclusión de este estudio fue que la asociación de CAPOX con Bevacizumab es una buena alternativa de tratamiento de primera línea y puede ser utilizado en pacientes con cáncer de colon con metástasis irresecables (298).

32. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, no candidatos a quimioterapia intensa, **se recomienda** Capecitabina con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III AVEX, incluyó pacientes de 70 años o más con CCR metastásico no resecable no candidatos a Irinotecan u Oxaliplatino, estos fueron asignados a recibir Capecitabina solo u asociado a Bevacizumab. Se encontró una SLP mayor en el grupo de Capecitabina + Bevacizumab (9.1 meses vs 5.1 meses, $p < 0.0001$). Los eventos adversos relacionados al tratamiento grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el grupo de la combinación como el síndrome mano-pie (16% vs 7%), diarrea (7% vs 7%) y eventos tromboembólicos (8% vs 4%). El evento adversos más común en el grupo de Bevacizumab fue hemorragia (25% vs 7%) (299)

33. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de fase III que incluyó 420 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente fueron randomizados a recibir 5-FU/LV (200 mg/m² de LV, seguido de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y 600 mg/m² de 5-FU en Infusión de 22 horas, días 1 y 2 cada 2 semanas) o a FOLFOX (Oxaliplatino 85 mg/m², 200 mg/m² de LV, seguido de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y 600 mg/m² de 5-FU en Infusión de 22 horas, días 1 y 2). Los pacientes que recibieron FOLFOX presentaron mayor SLP que los que recibieron 5-FU/LV (Mediana de SLP 9.0 vs 6.2 meses, $p=0.0003$) y una mejor tasa de respuesta (50.7% vs 22.3%, $p=0.0001$). No hubo diferencia significativa en SG (Mediana de SG, 16.2 vs. 14.7 meses; $p=0.12$). Las toxicidades fueron mayores con FOLFOX que con 5-FU/LV: Neutropenia grado 3-4 (41.7% vs 5.3%), diarrea grado 3 - 4 (11.9% v 5.3%) y neuropatía sensorial grado 3 (18.2% vs 0%), sin embargo no generó un deterioro de la calidad de vida. La SLP o deterioro general de salud fue más prolongada en los pacientes asignados al tratamiento con oxaliplatino ($p = 0,004$) (300). Por otro lado, la equivalencia de FOLFOX y CAPOX es aceptable, pues estudios de calidad lo han demostrado, sin embargo con CAPOX se ha evidenciado menor tasa de toxicidad, especialmente en el adultos mayores (FOLFOX 75% versus. CAPOX 57%; $p < 0.0001$) (301).

34. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFIRI con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio CRYSTAL evaluó 599 pacientes con cáncer de colon metastásico randomizados a recibir FOLFIRI con Cetuximab versus FOLFIRI solo. El HR para la SLP a favor del grupo FOLFIRI con Cetuximab fue 0.85 ($p=0.048$) y en el subgrupo RAS no mutado el HR para SLP fue 0.68, no se encontró diferencia significativa en la SG. La toxicidad grado 3 y 4 fue más frecuente en el grupo de la combinación (302). El estudio fase III FIRE, comparó FOLFIRI con Cetuximab vs FOLFIRI con Bevacizumab en 592 pacientes con cáncer de colon metastásico KRAS no mutado con o sin exposición previa a Oxaliplatino y encontró que la SG fue significativamente mayor en el grupo que recibió FOLFIRI con Cetuximab (28.7 meses versus 25 meses, $p=0.55$), sin embargo la SLP en ambos grupos fue similar (10 meses vs 10.3 meses, $p=0.55$) (303). La ubicación del tumor primario puede ser pronóstica y predictiva en relación a la respuesta de los inhibidores de EGFR en el cáncer de colon metastásico. Los resultados de 75 pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con Cetuximab, Panitumumab, o Cetuximab con Irinotecan en primera línea o posteriores líneas de tratamientos en 3 centros italianos se analizaron en función de la lateralidad del tumor primario. La tasa de respuesta en los tumores de colon de lado izquierdo fue 41% ($p=0.003$) y en los tumores lado derecho no se encontró respuesta. La mediana de SLP fue de 2.3 y 6.6 meses en los pacientes con tumores del lado derecho e izquierdo, respectivamente (HR 3.97; IC 95%, 2.09-7.53; $p < 0,0001$) (304). Sin embargo un estudio randomizado que incluyó 1137 con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado vírgenes de tratamiento buscó determinar el beneficio de la adición de Cetuximab ($n = 578$) o Bevacizumab ($n = 559$)

a mFOLFOX6 o FOLFIRI. La mediana de seguimiento fue 47.4 meses, resultaron 263 sobrevivientes y de ellos el 82% habían progresado. La mediana de SG fue 30 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 29 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.88.CI 95%, 0,77-1,01; p = 0.08). La mediana de SLP fue 10.5 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 10.6 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.95 (CI 95%, 0.84-1.08; p = 0.45). Las tasas de respuesta tampoco fueron significativamente diferentes (59.6% vs 55.2% para Cetuximab y Bevacizumab, respectivamente (diferencia, 4.4%, CI 95%, 1.0% - 9.0%, p = 0.13). Por tanto, no hubieron diferencias significativas en tasa de sobrevida cuando se comparó Cetuximab vs. Bevacizumab asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de colon metastásico KRAS no mutado. (295)

35. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFIRI con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: Un estudio fase III de CCR metastásico evaluó la efectividad de adicionar Bevacizumab al tratamiento de quimioterapia estándar de primera línea. Un total de 376 pacientes fueron randomizados a FOLFIRI o FOLFOX-4 con Bevacizumab (Brazo A) o solo quimioterapia (Brazo B). El objetivo primario fue SLP y los objetivos secundarios fueron SG, tasa de respuesta y seguridad. Cerca de 60% de los pacientes recibieron FOLFOX-4 y 40% FOLFIRI. Luego de una mediana de 36 meses, 343 progresiones y 275 muertes. La mediana de SLP fue de 9.6 (IC 95% 8.2 - 10.3) y 8.4 (IC 95% 7.2 - 9) meses para los brazos A y B, respectivamente con un HR de 0.86 (IC 95% 0.7 - 1.07, p=0.182). No se observaron diferencias estadísticas en SG o tasa de respuesta global. Los regímenes que contenían Bevacizumab se asociaron con hipertensión, sangrado, proteinuria y astenia (294). Un estudio fase II que evaluó FOLFIRI con Bevacizumab en primera línea, encontró una tasa de respuesta parcial de 47%, enfermedad estable de 33.9% y progresión de enfermedad de 18.6%; la mediana de duración de la respuesta fue 9.5 meses, la mediana de SLP 10.3 meses y la mediana de SG fue 25.7 meses y 11 de 59 pacientes tuvieron enfermedad resecable después del tratamiento. Las toxicidades grado 3 y 4 fueron: neutropenia 16.1%, diarrea 11.3%, náusea y vómito 1.6% (305). No hay estudios randomizados publicados comparando FOLFIRI vs. FOLFIRI con Bevacizumab. Un estudio randomizado que incluyó 1137 con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado vírgenes de tratamiento buscó determinar el beneficio de la adición de Cetuximab (n = 578) o Bevacizumab (n = 559) a mFOLFOX6 o FOLFIRI. La mediana de seguimiento fue 47.4 meses, resultaron 263 sobrevivientes y de ellos el 82% habían progresado. La mediana de SG fue 30 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 29 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.88.CI 95%, 0,77-1,01; p = 0.08). La mediana de SLP fue 10.5 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 10.6 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.95 (CI 95%, 0.84-1.08; p = 0.45). Las tasas de respuesta tampoco fueron significativamente diferentes (59.6% vs 55.2% para Cetuximab y Bevacizumab, respectivamente (diferencia, 4.4%, CI 95%, 1.0% - 9.0%, p = 0.13). Por tanto, no hubieron diferencias significativas en tasa de sobrevida cuando se comparó Cetuximab vs. Bevacizumab asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de colon metastásico KRAS no mutado. (295)

36. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFIRI como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de fase III que incluyó 360 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente fueron randomizados a recibir FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m² día 1, LV 100 mg/m² en Infusión de 2 horas seguido de 5-FU 400 mg/m² en bolo y 5-FU 600 mg/m² en Infusión de 22 horas días 1 y 2 cada 2 semanas) o a FOLFOX4 (Oxaliplatino 85 mg/m² día 1, LV 100 mg/m² en Infusión de 2 horas seguido de 5-FU 400 mg/m² en bolo y 5-FU 600 mg/m² en Infusión de 22 horas días 1 y 2 cada 2 semanas). La tasa de respuesta fue 31% para el grupo que recibió FOLFIRI y 34% para el grupo que recibió FOLFOX4 (p=0.60). En ambos grupos la mediana del tiempo a la progresión fue 7 meses, la duración de la respuesta fue 9 vs 10 meses y la SG fue 14 vs 15 meses respectivamente, cuyas diferencias fueron no estadísticamente significativas. Las toxicidades fueron

moderadas para grupos de pacientes; la alopecia y los trastornos gastrointestinales fueron mayores en el grupo que recibió FOLFIRI y la trombocitopenia y neuropatía sensorial fue mayor en el grupo que recibió FOLFOX4. Las toxicidades grado 3 y 4 fueron poco comunes en ambos grupos. Por tanto, al no evidenciarse diferencias significativas en tasas de respuesta y tasas de sobrevida, ambas terapias son efectivas como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (300,306).

37. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se sugiere** FOLFOXIRI con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Una revisión sistemática tuvo por objetivo determinar la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta y la tasa de conversión a cirugía R0 en pacientes con cáncer de colon metastásico irresecable luego de la administración de FOLFOXIRI con Bevacizumab. Once estudios publicados entre 2010-2016 evaluaron la combinación de FOLFOXIRI con Bevacizumab y reunieron los criterios de inclusión. Estos estudios incluyeron en total 889 pacientes y 887 pacientes fueron clínicamente evaluables para determinar la tasa de respuesta global. La tasa de respuesta objetiva a FOLFOXIRI con Bevacizumab fue 69%. La tasa de conversión quirúrgica global fue 39.1% y la tasa de conversión quirúrgica R0 fue 28.1%. La mediana de sobrevida global fue 30.2 meses en 6 estudios en los cuales la data estuvo disponible, y la sobrevida libre de progresión fue 12.4 meses en 9 estudios en los cuales la data estuvo disponible. En el análisis de meta-regresión, las variables significativas asociadas a conversión quirúrgica fueron enfermedad limitada al hígado y un mayor número de ciclos administrados. En pacientes con cáncer colorrectal metastásico irresecable, FOLFOXIRI con Bevacizumab se asocia a mayor tasa de respuesta global, lo que conlleva a mayor probabilidad de conversión quirúrgica de las metástasis a distancia hasta en 40%, y de este grupo hasta un 25% puede alcanzar R0 (307).

38. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, no aptos para terapia sistémica intensa, **se recomienda** Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio evaluó a 572 pacientes con CCR previamente tratados con fluoropirimidinas, Irinotecan y Oxaliplatino o que tuvieran contraindicaciones al tratamiento con estas drogas, a quienes se les administró Cetuximab o soporte médico, Cetuximab estuvo asociado a mayor SG (HR 0.77, p=0.005) y SLP (HR 0.68, p<0.001), la mediana de SG en el grupo de Cetuximab fue 6.1 meses y la tasa de respuesta parcial 8%, el grupo de tratamiento con Cetuximab presentó rash grado 2 o mayor y éste estuvo asociado con una mejor sobrevida (308). La evidencia ha sido extrapolada de estudios que utilizaron Cetuximab en pacientes previamente tratados, es decir en segunda o tercera línea. Un estudio de 75 pacientes con CCR metastásico tratados con Cetuximab, Panitumumab o Cetuximab + Irinotecan en primera línea de tratamiento o líneas subsecuentes fueron analizados según su localización primaria. No se observaron respuestas en pacientes con tumores del lado derecho comparado con una tasa de respuesta de 41% en aquellos con localización izquierda (p=0.003). La mediana de SLP fue 2.3 meses y 6.6 meses en pacientes con tumores del lado derecho y del lado izquierdo, respectivamente (HR 3.97, p<0.0001)(304).

39. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, que reciben terapia sistémica no intensa y no mejoran su estado funcional, **se recomienda** soporte médico. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Se han observado mejoras importantes en la supervivencia global (SG) de pacientes con enfermedad metastásica en las últimas dos décadas. Los primeros datos aleatorizados sugieren que el 5-Fluorouracilo (5-FU) con Leucovorina (LV) mejora la SG en una mediana de 3.7 meses en comparación con terapia de soporte (309). Posteriormente, se ha establecido que Oxaliplatino e Irinotecan como monodroga, proporcionan una mejoría gradual en la tasa de respuesta y en resultados de sobrevida (310,311). Por otro lado, la mayoría de los estudios aleatorizados realizados

durante la última década, con quimioterapia intensa en base a dupleta o tripleta, juntos o en secuencia, produjeron una mediana de SG en el rango de 15-20 meses, con algunos estudios que superaron los 2 años. Por el contrario, la mediana de SG en pacientes tratados solo con terapia de soporte es típicamente de 4 a 6 meses (312). Entonces, no debemos sobreestimar el impacto de la quimioterapia; la selección de pacientes y, en particular, la exclusión de los pacientes con el peor pronóstico en los ensayos con regímenes de quimioterapia más intensos es un factor importante a la hora de indicar un tratamiento.

iii. Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico resecable

El CCR metacrónico se define como el cáncer colorrectal diagnosticado 6 meses después de la cirugía primaria (313). La incidencia de CCR metacrónico varía entre 0.5% - 9%, con un promedio de 1.6% (314). La colonoscopia es el mejor método de diagnóstico para detectar el CCR metacrónico (314,315) especialmente en la fase presintomática de adenoma a carcinoma. A diferencia de la metástasis sincrónica, debemos de considerar el esquema de quimioterapia recibido y el antecedente de resección transabdominal.

Con respecto a la resección y/o terapia local de la metástasis metacrónica. Según la evaluación preoperatoria, los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales son candidatos para resección quirúrgica si: A) no tienen enfermedad extrahepática; B) todas las metástasis hepáticas se pueden reseccionar con al menos un margen libre de tumor de 1 cm y C) se puede preservar un parénquima hepático residual adecuado. En ausencia de disfunción hepática subyacente, se puede extirpar hasta el 75% del hígado sin insuficiencia hepática (316).

El término "terapia de conversión" se usa con frecuencia cuando la intención del tratamiento es hacer que la enfermedad irresecable sea resecable con quimioterapia preoperatoria. El término perioperatorio o neoadyuvante debe reservarse para el tratamiento administrado a pacientes con metástasis hepáticas que son resecables. Por lo tanto, la intención de la terapia de conversión es claramente diferente de la intención de terapia neoadyuvante aunque ambos tratamientos se dan antes de la resección hepática planeada.

40. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, **se recomienda** resección solo en oligometastasis hepática y/o pulmonar. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo analizó la SG y los factores pronósticos asociados en 66 pacientes con cáncer de pulmón e hígado sometidos a metastasectomía luego del control del primario. El grupo de CCR sincrónico (n=57) fue definido como pacientes con metastasectomía dentro de los 3 meses de cirugía del primario. El resto de pacientes (n=9) constituyó el grupo de CCR metacrónico. Tras una mediana de seguimiento de 126 meses desde la cirugía del primario. La tasa de SG fue de 73.4%. No hubo diferencias entre los grupos sincrónicos y metacrónicos. La distribución (compromiso de mitad del hígado o ambos) y multiplicidad de la metástasis pulmonar fueron predictores de peor pronóstico según el análisis multivariado(317). Durante la última década, la cirugía de la metástasis se ha establecido como parte de la terapia multimodal en pacientes con metástasis hepática del CCR. Basado en estudios prospectivos y múltiples retrospectivos, demostrando una tasa a 5 años del 30 al 50%(318). Las tasas de sobrevida no difieren entre los pacientes con CCR sincrónico o metacrónico. El consenso de registro europeo de Cancer Care (EURECCA) sugiere cirugía inicial para pacientes que solo tienen lesiones metacrónicas de hasta 2.0 cm debido al potencial riesgo de una respuesta radiológica completa si el tratamiento comienza con quimioterapia. El propósito de este consenso es alentar la cirugía al inicio para pacientes con factores pronósticos favorables, pero se concluyó que no hay evidencia al momento para establecer factores individuales que seleccionarán a un grupo específico de individuos(319).

41. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas operada, que tenga alto riesgo de morbilidad (adultos mayores o pacientes con deterioro del estado funcional), **se sugiere** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: A pesar del avance en las técnicas quirúrgicas de resección de metástasis metacrónica, aproximadamente 2/3 de los pacientes post resección hepática presentan recurrencia. Se han puesto en marcha varios intentos para reducir este riesgo como una mejor selección de los candidatos a cirugía, infusión arterial hepática de drogas activas con o sin quimioterapia sistémica, pero en pacientes no candidatos a quimioterapia con alto riesgo de morbimortalidad como pacientes adultos mayores o con deterioro del performance status (PS), observación es una opción válida(320).

42. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables **se recomienda** terapia neoadyuvante con FOLFOX o CAPOX una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El sustento del uso de la quimioterapia preoperatoria es que permite al clínico evaluar el efecto del tratamiento sobre el tumor antes de la resección y sirve como una prueba in vivo de quimiosensibilidad tumoral. Esta información puede ser particularmente importante en pacientes cuya presentación inicial es con metástasis hepáticas sincrónicas. La progresión tumoral durante la quimioterapia preoperatoria se asocia con resultados deficientes, incluso en pacientes que pueden someterse a una resección completa de todas las metástasis hepáticas. Las lesiones metacrónicas pueden ser tratadas con cirugía de inicio o con un régimen multimodal perioperatorio y cirugía posterior descrito en el estudio EORTC 40983 en donde 364 pacientes con cáncer de colon metastásico se randomizaron a 6 ciclos de FOLFOX perioperatorio seguido de cirugía y otros 6 ciclos de FOLFOX adyuvante vs el grupo control tratado con cirugía sola. En este estudio hubo una ganancia absoluta de 7.3% de SLP (35.4% vs 28.1%), pero no se obtuvo una ganancia significativa en SG (281). La viabilidad y la seguridad de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas resecables está respaldada por 2 ensayos que utilizaron 3 meses de FOLFOX o CAPOX preoperatorio y CAPOX con Bevacizumab (321,322). Por otro lado, la equivalencia de FOLFOX y CAPOX es aceptable, pues estudios de calidad lo han demostrado. Sin embargo, con CAPOX se ha evidenciado menor tasa de toxicidad, especialmente en el adultos mayores (FOLFOX 75% vs CAPOX 57%; $p < 0.0001$) (301).

43. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables **se recomienda** terapia neoadyuvante con FLOX como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, NORDIC-VII investigó la eficacia del esquema FLOX (5-FU en bolo/LV y Oxaliplatino) administrado de forma continua o intermitente asociado a Cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente. Los pacientes fueron randomizados a recibir FLOX continuo con Cetuximab, a recibir FLOX sólo o FLOX intermitente con Cetuximab. La mediana de SLP fue de 7.9, 8.3 y 7.3 meses respectivamente para los tres grupos (no significativamente diferentes). La mediana de SG fue de 20.4, 19.7, 20.3 meses, respectivamente, y las tasas de respuesta confirmadas fueron del 41%, 49% y 47%, respectivamente. En pacientes con tumores KRAS WT, Cetuximab no proporcionó ningún beneficio adicional en comparación con FLOX solo. En pacientes con mutaciones KRAS, no se detectaron diferencias significativas, aunque se observó una tendencia hacia una mejor SLP con FLOX sólo. Los regímenes fueron bien tolerados. Por tanto este estudio brinda información de eficacia con FLOX sólo como tratamiento neoadyuvante en este escenario (323,324).

44. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables **se sugiere** terapia neoadyuvante con Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Una revisión sistemática comparó la eficacia y seguridad de la fluoropirimidina oral vs endovenosa en el tratamiento del cáncer colorrectal. En el escenario de los pacientes tratados con intención curativa (neoadyuvancia), la SLE no difirió entre ambos grupos (HR 0.93, IC 95% 0.87 a 1.00) esto basado en 8903 pacientes de 7 estudios con calidad de evidencia

moderada. La SG tampoco fue diferente (HR 0,92; IC del 95%: 0,84 a 1,00), basado en 8902 pacientes de siete estudios con calidad de evidencia alta. Los eventos adversos grado ≥ 3 en el grupo de fluoropirimidinas orales experimentaron menor neutropenia/granulocitopenia (OR 0.14, IC 95% 0.11 a 0.16, siete estudios, 8087 participantes, evidencia de calidad moderada), estomatitis (OR 0.21, IC 95% 0.14 a 0.30, cinco estudios, 4212 participantes, pruebas de baja calidad) y cualquier grado ≥ 3 (OR 0.82, IC 95% 0.74 a 0.90; cinco estudios, 7741 participantes; evidencia de baja calidad). Hubo más síndrome mano - pie grado ≥ 3 (OR 4.59, IC 95% 2.97 a 7.10, cinco estudios, 5731 participantes, pruebas de baja calidad) en pacientes tratados con fluoropirimidinas orales. No hubo diferencias entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus endovenosas en la aparición de diarrea grado ≥ 3 (OR 1.12, IC 95% 0.99 a 1.25, nueve estudios, 9551 participantes, pruebas de muy baja calidad), neutropenia febril (OR 0.59, 95 % IC 0.18 a 1.90, cuatro estudios, 2925 participantes, pruebas de baja calidad), vómitos (OR 1.05, IC 95% 0.83 a 1.34, ocho estudios, 9385 participantes, pruebas de baja calidad), náuseas (OR 1.21, IC 95% 0.97 a 1.51, siete estudios, 9233 participantes, evidencia de baja calidad), mucositis (OR 0.64, IC 95% 0.25 a 1.62, cuatro estudios, 2233 participantes, evidencia de muy baja calidad) e hiperbilirrubinemia (OR 1.67, IC 95% 0,52 a 5,38; tres estudios, 2757 participantes, evidencia de muy baja calidad) (325). Un metanálisis de 18 ensayos clínicos de 2751 pacientes con cáncer colorrectal comparó 5-FU/LV frente al 5-FU solo y encontró un aumento en la tasa de respuesta (23% vs. 12%, $p < 0.0001$) y una pequeña aunque estadísticamente significativa mejoría en la SG al año (48 vs. 43%, $p = 0.003$) (326).

45. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables que recibieron terapia neoadyuvante, **se recomienda** resección de la o las metástasis. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En la enfermedad metastásica, la única opción potencialmente curativa es la resección quirúrgica de las metástasis. En pacientes cuyas metástasis no son resecables de inicio, existe la posibilidad de utilizar un tratamiento sistémico previo a la cirugía conocido como quimioterapia neoadyuvante (QNA). El desarrollo de agentes quimioterápicos como Oxaliplatino e Irinotecan han hecho posible la disminución del tamaño del tumor, el aumento de la supervivencia en "enfermedad inoperable" que parece aumentar un 10% adicional al 20% en pacientes que pueden someterse a una metastasectomía (327),(328)(328,329).

46. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas resecables que fueron expuestos a neoadyuvancia y lograron cirugía R0, **se sugiere** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: En un ensayo multicéntrico, se asignó aleatoriamente 173 pacientes cáncer colorrectal con metástasis hepáticas completamente resecadas (R0) a cirugía sola u observación (87 pacientes) o cirugía seguida de 6 meses de quimioterapia adyuvante con un régimen mensual de 5-FU y Ácido folínico (86 pacientes). Después de una mediana de 87 meses, el análisis por intención a tratar de 171 pacientes dio los siguientes resultados: la tasa de SLE a 5 años después del ajuste para factores pronósticos principales, fue 33.5% para pacientes del grupo de quimioterapia adyuvante y del 26.7% para pacientes del grupo control (OR para recidiva o muerte = 0.66, IC 95%, 0.46 - 0.96, $p = 0,028$). Además, en el grupo de quimioterapia adyuvante, se observó una tendencia al aumento de la SG sin significación estadística (SG a 5 años: grupo de quimioterapia adyuvante 51,1% vs grupo control 41,1%, OR para muerte 0.73, IC 95%, 0.48 - 1.10; $p = 0.13$). A pesar de ser un régimen de quimioterapia adyuvante subóptimo, ésta proporcionó un beneficio de SLE pero no en SG. La indicación de quimioterapia sistémica después de la resección sigue siendo controvertido en pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares metacrónicas resecables del CCR. Un estudio retrospectivo comparó quimioterapia sistémica con observación después de la resección de metástasis pulmonares en el CCR. 91 pacientes con metástasis pulmonares metacrónicas se sometieron a resección quirúrgica curativa en cinco centros. De los 91 pacientes, 63 formaron parte del grupo de quimioterapia adyuvante, mientras que 28 estaban en el grupo de solo observación. Las características fueron similares entre los dos grupos, a excepción del nivel de antígeno carcinoembrionario después de metástasis pulmonares y el uso de tratamiento adyuvante después de la resección del tumor primario. Con una mediana de seguimiento de 46 meses (11-126), las tasas estimadas de SLE y SG a 5 años fueron 32.8 y 61.4%, respectivamente. La quimioterapia posterior a la resección pulmonar no se asoció

significativamente con el SLE ($p = 0,416$) ni a SG ($p = 0,119$) (330). Por tanto la resección completa de metástasis hepáticas y pulmonares de origen colorrectal es un tratamiento potencialmente curativo; el uso de quimioterapia adyuvante después de la metastasectomía aún es controvertido debido a falta de estudios aleatorizados concluyentes, es por eso que la observación en este escenario es una alternativa de manejo.

iv. Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico irresecable

En pacientes con metástasis hepática o pulmonar irresecable son frecuentemente referidos al oncólogo para el uso de quimioterapia citorréductora con el objetivo de lograr la resección de las mismas.

La resección hepática de las metástasis metacrónicas es la terapia más efectiva con una tasa de supervivencia a 5 años del 28% a 58% (331), pero solo el 10 a 20 % de los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales se consideran resecables en el momento del diagnóstico. (331,332)

La quimioterapia perioperatoria para las metástasis hepáticas y/o pulmonares resecables puede mejorar la resecabilidad y la supervivencia libre de enfermedad, pero su impacto en la supervivencia global aún no está claro y se necesitan más estudios. La posibilidad de resecabilidad se debe evaluar cada 2 meses.

Se necesitan más estudios para definir el papel de la quimioterapia adyuvante después de una resección R0 de metástasis hepáticas y/o pulmonares y definir los criterios para una mejor selección de pacientes candidatos a cirugías. Nuevas estrategias tales como terapias dirigidas están surgiendo con resultados prometedores. La gestión óptima requiere un enfoque multidisciplinario, local y sistémico, pero es una pregunta pendiente.

a. Adyuvancia previa ≤ 12 meses con FOLFOX o CAPOX

47. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un revisión sistemática, tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab en combinación con Irinotecan, 5-FU bolos e infusión y Leucovorina (FOLFIRI) o Irinotecan, 5-FU bolos y Leucovorina (IFL) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En total se evaluaron 6 estudios randomizados controlados que incluyeron 2165 pacientes, 1109 en el grupo de tratamiento (FOLFIRI con IFL y Bevacizumab) y 1056 en el grupo control (FOLFIRI con IFL monoterapia o asociado con otro agente). FOLFIRI con Bevacizumab redujo significativamente la tasa de respuesta completa comparado con FOLFIRI y Panitumumab/Cetuximab (RR 0.31, $p=0.03$) y el riesgo de eventos adversos grado 3-4 (RR 0.89, $p=0.01$). Comparado con FOLFIRI e IFL monoterapia, la adición de Bevacizumab, incrementó significativamente la tasa de respuesta parcial y la tasa de respuesta objetiva. Comparado con IFL monoterapia, la adición de Bevacizumab redujo significativamente el riesgo de progresión (RR 0.53, $P<0.00001$) y muerte (RR 0.7, $p<0.00001$), pero incrementó el riesgo de eventos adversos (RR 1.14, $p=0.0002$). La conclusión de este estudio fue que la combinación de FOLFIRI o IFL a Bevacizumab presentó una eficacia relativa alta y un perfil de toxicidad aceptable para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico irresecable (333).

48. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio multicéntrico fase III EPIC evaluó si la adición de Cetuximab e Irinotecan prolonga la sobrevida en pacientes con metástasis colorrectal previamente tratados con fluoropirimidina y Oxaliplatino. Se randomizaron 1298 pacientes con CCR refractarios a terapia basada en Oxaliplatino a Cetuximab (400 mg/m² día 1 seguido de 250 mg/m² semanal) más Irinotecan (350 mg/m² cada 3 semanas) o Irinotecan solo. El objetivo primario fue SG y los secundarios fueron SLP, tasa de respuesta y calidad de vida. La mediana de SG fue comparable entre los grupos: 10.7 m (IC 95% 9.6 a 11.3) con Cetuximab e Irinotecan y 10 m (IC 85% 9.1 a 11.3) con solo Irinotecan (HR 0.975, IC 95% 0.854 a 1.114, p=0.71). La SLP fue significativamente superior con la combinación (4 vs. 2.6 meses, HR 0.692, IC 95% 0.617 a 0.776, p=0.0001) y resultó con mejores resultados en el análisis global de calidad de vida (p=0.047). Los eventos adversos descritos con la combinación fueron rash acneiforme (76 vs. 5%), diarrea (28 vs. 16%), hipomagnesemia y alteraciones de electrolitos. Neutropenia fue la toxicidad severa más frecuente en ambos brazos(334). La combinación Irinotecan con Panitumumab no es considerada por la FDA pero si por la EMA basado en un estudio fase III que evaluó la eficacia de Panitumumab más quimioterapia vs. quimioterapia sola en pacientes con CCR previamente tratados. Este estudio incluyó 1186 pacientes que habían progresado a una primera línea en base a 5-FU y se evaluó el estado mutacional del KRAS. En los pacientes KRAS WT, la adición de Panitumumab a quimioterapia resultó en una mejora en SLP significativa (HR=0.73, IC 95% 0.59 - 0.90, p=0.004). La mediana de SLP fue de 5.9 meses para Panitumumab con FOLFIRI y de 3.9 meses para FOLFIRI solo. No hubo diferencias significativas en SG en las pacientes con KRAS WT (HR=0.85, IC 95% 0.70 - 1.04, p=0.12). Con respecto a la tasa de respuesta objetiva (TRO) esta fue del 35% (IC 95%, 30 - 41%) en el brazo de Panitumumab con FOLFIRI vs. 10% en el brazo de FOLFIRI (IC 95%. 7 - 14%) (335).

b. Adyuvancia previa > 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5 FU/Leucovorina, Capecitabina o sin quimioterapia previa

49. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino con un intervalo mayor de 12 meses, **se recomienda** manejo sistémico con Oxaliplatino. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio REOX evaluó la eficacia de re-exponer a Oxaliplatino a 83 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La edad media fue 53.5 años, tumor primario de colon 67.5% y de recto 32.5% y la mediana de seguimiento fue de 31 meses. La mayoría usó REOX como 3ra o 4ta línea: 48.2% y 25.3% respectivamente. La mediana a la falla del tratamiento luego de REOX fue de 6.04 meses, la mediana de SG fue de 10.04 meses y la respuesta objetiva fue de 56.6%, mientras que el 42.2% tuvo progresión de enfermedad. Los autores concluyen que esto podría estar relacionado con la progresión de las clonas celulares sensibles a la droga después de un lapso de tiempo desde la exposición anterior (336,337). Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han recibido Oxaliplatino, 5-FU e Irinotecan (con o sin Bevacizumab) y una terapia con anti EGFR si son KRAS WT no tienen mayores opciones de tratamiento; un estudio evaluó la eficacia de repetir 5-FU y Oxaliplatino (FOX) en este escenario, 20 pacientes fueron elegibles para el análisis. La TRG fue de 18% y la tasa de EE fue 47%. La mediana de SLP fue de 3.7 meses y la mediana de SG de 7.8 meses con una tasa de sobrevida al año del 37% (336).

v. Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de recto metastásico

El manejo del cáncer de colorrectal metastásico es continuo, donde debemos brindar al paciente la mejor secuencia de tratamiento con el fin de obtener resultados que logren impacto en sobrevida; aunque con la limitante que existen pocos estudios que comparan dichas secuencias de tratamiento en este escenario (338–341). Una conclusión general de los estudios, es la posibilidad de brindar una terapia intensa (dupletas) en primera línea o posterior a esta, ya que no se ha observado alguna diferencia en los resultados obtenidos, ofreciendo entonces alternativas menos intensas a aquellos pacientes que no toleren el tratamiento al diagnóstico y

postergarlo según mejore la condición del paciente. Además, exponer al paciente a 3 drogas activas como 5-FU/Leucovorina, Irinotecan y Oxaliplatino durante el curso del tratamiento, tiene impacto en sobrevida global el cual no se ve afectado si se cambia el orden en la secuencia de dichas drogas (342).

La primera línea de tratamiento consiste en la combinación de drogas activas como derivados de 5-FU con Irinotecan (343–345) u Oxaliplatino (338,346,347) asociado o no a terapia biológica (348) y que difieren en su indicación según el paciente se encuentre apto o no a una terapia intensa.

En pacientes con cáncer de colon metastásico que no califican de inicio a terapia sistémica intensa se debe brindar otras opciones como monoterapia y/o terapia de soporte. En el caso que mejore su condición (performance status, comorbilidad, estado nutricional, etcetera) se deberá reevaluar la posibilidad de brindarle una terapia intensa.

Al momento ninguna opción de tratamiento, incluyendo la terapia biológica, es superior a la otra haciendo difícil brindar una secuencia lineal por ende mencionaremos las opciones de manejo sistémico según el tratamiento recibido; expuestos a 5-FU asociado a Oxaliplatino o Irinotecan ± Oxaliplatino.

a. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino

50. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1+, SIGN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Una revisión sistemática que incluyó estudios prospectivos y retrospectivos que evaluaron la eficacia de FOLFIRI con Bevacizumab como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colon metastásico tratados con Oxaliplatino pero no con Bevacizumab. La tasa de respuesta global fue 26%, la mediana de SLP fue de 8.3 meses y la SG fue de 17.2 meses. La conclusión fue que, FOLFIRI con Bevacizumab es una alternativa razonable y efectiva en pacientes con CCR metastásico pre tratados con Oxaliplatino (349). Una revisión sistemática tuvo por objetivo determinar la eficacia de quimioterapia de segunda línea (monoterapia o tratamiento combinado) en pacientes con cáncer de colon metastásico que progresaron, recurrieron o que no respondieron a una primera línea de quimioterapia. Se incluyeron en total 7 estudios randomizados, y se encontró que Irinotecan como quimioterapia de segunda línea ofrece beneficio moderado en la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión respecto al mejor soporte médico y 5-FU (350). Un estudio fase II, evaluó la combinación de Irinotecan con Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico previamente tratados con Fluoropirimidinas, Oxaliplatino y Bevacizumab. Se encontró una mediana de SLP de 5.7 meses y una tasa de respuesta de 6.7%. Entre los eventos adversos grado 3/4 detectados estuvieron la leucopenia (36.7%), trombocitopenia (26.7%), anemia (30%), diarrea (3.3%) e hipertensión (3.3%), la mediana de SG fue 11.8 meses y la intensidad de dosis relativa fue de 94.5% y 96.3% para Irinotecan y Bevacizumab (351).

51. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a terapia basada en Oxaliplatino con Bevacizumab, **se recomienda** FOLFIRI con Ramucirumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III RAISE doble ciego, evaluó 1072 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que progresaron durante o después del tratamiento de primera línea con Bevacizumab, Oxaliplatino y una fluoropirimidina y que luego fueron expuestos a Ramucirumab (8 mg/kg EV cada dos semanas) en combinación con FOLFIRI vs. placebo hasta la progresión, toxicidad inaceptable o muerte. La mediana de sobrevida fue modesta pero significativamente superior con Ramucirumab (13.3 vs. 11.7 meses, $p=0.0219$) y la mediana de SLP (5.7 vs. 4.5 meses, $p<0.0005$). Las tasas de respuesta objetiva fue comparable en los dos brazos. Los eventos adversos grado 3 ó más

fueron superiores con Ramucirumab como neutropenia (38 vs. 23%), hipertensión (11 vs. 3%) y fatiga (12 vs. 8%) (352).

52. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El ensayo clínico randomizado ITACa tuvo por uno de sus objetivos determinar el rol del Cetuximab y Bevacizumab en segunda de línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado. Estos pacientes recibieron QT (FOLFIRI o FOLFOX-4) sólo, QT con Cetuximab, QT con Bevacizumab o QT, Bevacizumab y Cetuximab. Se encontró una mejor SLP y SG no estadísticamente significativas en el grupo de QT con Cetuximab comparado al grupo de QT (6.2 vs 3.4 meses, HR 0.64, IC 95%, 0.35–1.16, p=0.144 y 9.3 vs 11.1 meses, HR 1.13, IC 95%, 0.70–2.44, p=0.402; respectivamente); sin embargo cuando se agregó Cetuximab a la combinación de QT/Bevacizumab la SLP fue menor (4.9 vs 7.7 meses, HR 1.31, IC 95%, 0.76–2.26, p=0.330) ((353). Un estudio fase III evaluó la asociación de FOLFIRI con Panitumumab vs FOLFIRI sólo como segunda línea en 1186 pacientes con cáncer colorrectal metastásico y encontró que la SLP fue significativamente mejor en el grupo de la combinación (6.7 meses vs 4.9 meses, HR 0.82, IC 95%, 0.69 - 0.97, p=0.023) y se observó una tendencia a una mayor SG en el grupo de la combinación pero no significativa (14.5 vs 12.5 meses, HR 0.92, IC 95%, 0.78-1.10, p=0.37. La tasa de respuesta cuando se añadió Panitumumab a FOLFIRI mejoró de 10% a 36% (P < 0.0001). Un análisis posterior mostró una mejora en la SLP con FOLFIRI con Panitumumab en los pacientes con exposición previa a Oxaliplatino y Bevacizumab (mediana 6.4 versus 3.7 meses; HR 0.58; IC 95% 0.37-0.90; p=0.014) (354). El estudio clínico fase III EPIC evaluó la combinación de Irinotecan/Cetuximab versus Irinotecan sólo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS no mutado, que habían fallado a una línea previa con fluoropirimidinas y Oxaliplatino. Se randomizaron 1298 pacientes con cáncer colorrectal refractarios a terapia basada en Oxaliplatino a Cetuximab (400 mg/m² día 1 seguido de 250 mg/m² semanal) más Irinotecan (350 mg/m² cada 3 semanas) o Irinotecan solo. La mediana de SG fue comparable entre los grupos: 10.7 m (IC 95% 9.6 a 11.3) con Cetuximab e Irinotecan y 10 m (IC 85% 9.1 a 11.3) con solo Irinotecan (HR 0.975, IC 95% 0.854 a 1.114, p=0.71). La SLP fue significativamente superior con la combinación (4 vs. 2.6 meses, HR 0.692, IC 95% 0.617 a 0.776, p=0.0001), en la tasa de respuesta (16.4% vs 4.2%; p<.0001) y además se obtuvieron mejores resultados en el análisis global de calidad de vida (p=0.047). Los eventos adversos descritos con la combinación fueron rash acneiforme (76 vs. 5%), diarrea (28 vs. 16%), hipomagnesemia y alteraciones de electrolitos. Neutropenia fue la toxicidad severa más frecuente en ambos brazos (334). Por otro lado, un estudio fase II de 37 pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado, previamente tratados con fluoropirimidinas, Oxaliplatino e Irinotecan fue expuesto a Irinotecan con Panitumumab. Se encontró una respuesta parcial en 22.9% y enfermedad estable en 17.1%. La mediana de SLP fue 2.7 meses y la SG fue 6.3 meses. El rash acneiforme grado 3 o mayor fue desarrollado en el 25.7% de los pacientes. (355).

b. Tratamiento previo con Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI

53. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab sin Oxaliplatino, **se recomienda** FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Cuatro ensayos multicéntricos han evaluado la eficacia de oxaliplatino después de la falla a Irinotecan. Un estudio fase III randomizó 463 pacientes con cáncer de colon metastásico que progresaron a Irinotecan, 5-FU y Leucovorina (IFL), a recibir 5-FU monoterapia, Oxaliplatino monoterapia o FOLFOX-4 (356). FOLFOX-4 fue superior a 5-FU/LV u Oxaliplatino monoterapia en tasa de respuesta objetiva (9% para FOLFOX-4 y 0% para 5-FU/LV), tiempo a la progresión (4.6 vs 2.7 vs 1.6 meses, respectivamente). Oxaliplatino como agente único no fue superior a 5-FU en ninguna medida de eficacia. Los pacientes tratados con FOLFOX-4 experimentaron una mayor incidencia de toxicidad comparado con 5-FU/LV, pero fueron manejables y no generó mayor tasa de discontinuación de tratamiento o mortalidad (356). Otro estudio fase III randomizó 627 pacientes con cáncer de colon metastásico que progresaron a Irinotecan, a recibir FOLFOX o CAPOX. La mediana TP

fue similar para ambos tratamiento (4,8 vs. 4,7 meses); así como, la mediana de SG (12,5 vs. 11,9 meses). Los perfiles de toxicidad también fueron similares; sin embargo, se presentó una mayor incidencia de diarrea grado 3-4 y síndrome mano / pie en el grupo que recibió CAPOX (357). El estudio europeo ML18147 fase III evaluó 820 pacientes con cáncer colon metastásico que progresaron hasta 3 meses después de discontinuar una primera línea de tratamiento basado en Bevacizumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir segunda línea de tratamiento con o sin Bevacizumab 2.5 mg/kg por semana. La elección de quimioterapia de segunda línea basado en Oxaliplatino o Irinotecan, depende de la primera línea de quimioterapia utilizada. Aquellos que recibieron Bevacizumab tuvieron una mejor mediana de tiempo a la progresión (5.7 vs. 4.1 meses) y de SG (11.2 vs. 9.8 meses) en comparación con aquellos que no recibieron Bevacizumab (358). La conclusión de este estudio fue que la inhibición permanente del factor de crecimiento epidérmico vascular con Bevacizumab y segunda línea de quimioterapia más allá de la progresión muestra beneficio clínico en pacientes con cáncer colon metastásico (358).

54. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, **se recomienda** rechallenge con Irinotecan asociado a Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio randomizado BOND incluyó 3289 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no respondieron Irinotecan y asignó al azar a pacientes que continuaran con Cetuximab solo o Cetuximab con Irinotecan. La mediana de TP mejoró significativamente con la combinación de Cetuximab con Irinotecan en comparación con Cetuximab como agente único (4.1 vs 1.5 meses, $p < 0.001$). Hubo una tendencia hacia una mejor SG con la combinación de Cetuximab con Irinotecan (359) Un estudio fase II, ASPECCT, enroló 999 pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS WT con refractariedad a quimioterapia para comparar Cetuximab y Panitumumab. 499 pacientes recibieron Panitumumab y 500 recibieron Cetuximab, la mediana de SG fue 10.4 meses (IC 95%, 9.4 - 11.6) con Panitumumab y 10 meses con Cetuximab (IC 95% 0.84-1.11). La incidencia de efectos adversos de cualquier grado y grado 3 - 4 fue similar en ambos grupos, la toxicidad dérmica grado 3 - 4 ocurrió en 62 (13%) pacientes del grupo que recibió Panitumumab y 48 (10%) del grupo que recibió Cetuximab. Las reacciones asociadas a infusión grado 3 - 4 fueron menores en el grupo de Panitumumab ($< 0.05\%$ vs 2%) y la ocurrencia de hipomagnesemia fue mayor en el grupo de Panitumumab (7% vs 3%) (359,360).

55. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, **se sugiere** monoterapia con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados en pacientes que no toleren Irinotecan, como una opción de manejo. **(Categoría 3, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo de un centro oncológico japonés, evidenció la eficacia y seguridad de Cetuximab como monodroga en pacientes con cáncer de colon metastásico KRAS WT refractario. Se obtuvo una tasa de control de enfermedad del 38%, una mediana de TP de 9.2 semanas (IC 95%, 7.2 - 12.4) y una mediana de SG de 49.4 semanas (IC 95%, 30.1 - 68.8) (361). Un estudio retrospectivo reportó la experiencia con Panitumumab monodroga en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS WT que habían progresado a una terapia basada en fluoropirimidinas y no eran candidatos o se rehusaban a quimioterapia de segunda línea, usualmente Irinotecan. La mediana de SLP fue de 3.4 meses (IC 95%, 2.4 - 4.4 meses) y la mediana de SG fue de 11.4 meses (IC 95%, 1,2 - 21,6). 10 (32.3%) pacientes lograron respuesta parcial según RECIST y 15 (48.4%) pacientes alcanzaron el control de la enfermedad (RO + EE) (362).

56. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan, FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab, **se recomienda** Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio randomizado BOND brindó a los oncólogos la experiencia del efecto del Cetuximab con Irinotecan o Cetuximab sólo en pacientes resistentes a Irinotecan con muchos historiales de tratamiento diferentes. En términos de eficacia, la TRG del 23% para el brazo de combinación y el 11% para el brazo de agente único con Cetuximab fue interesante. El control de la enfermedad (RC + RC + EE) fue 56% para el grupo Cetuximab con Irinotecan y 32% el grupo de Cetuximab sólo. La TR y el TP fueron estadísticamente significativos a favor de la terapia de combinación; $p=0.0074$ y $p < 0.0001$, respectivamente. La respuesta a Cetuximab con Irinotecan fue independiente del número de líneas de terapia previas (de una a dos frente a tres líneas) y del número y tipo de quimioterapia previa y también independiente de la expresión de EGFR determinada por IHC. No se encontraron diferencias estadísticas en la SG entre ambos grupos. (359). El estudio multicéntrico, no controlado, Mabel, incluyó 1147 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión EGFR que progresaron a regímenes asociados a Irinotecan. Después de la inclusión en el estudio, estos pacientes recibieron el mismo régimen de Irinotecan al que habían fallado previamente con Cetuximab (Dosis de carga de 400 mg/m² y luego 250 mg/m² por semana). El tratamiento fue bien tolerado; la diarrea y la erupción cutánea fueron los efectos secundarios más comunes (se produjeron trastornos de la piel de grado 3/4 o subcutáneo en el 19% de los pacientes). La tasa de SLP evaluada a las 12 semanas fue del 61% para todos los regímenes de Irinotecan, y evaluada a las 24 semanas, fue del 30-39% según el esquema de Irinotecan. La mediana de SG fue de 9.2 meses; un resultado que es bastante similar al estudio BOND (8,6 meses), mientras que la TRG fue del 20% (3 RC; 228 RP) y el 45% logró el control de la enfermedad (231 respondedores y 287 pacientes mantuvieron EE) (363)

57. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a FOLFOXIRI, **se recomienda** Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Se sabe que Panitumumab y Cetuximab son tratamientos efectivos para el cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado. Sin embargo, no está claro cuál de estos dos agentes biológicos confiere el mayor beneficio cuando se combina con irinotecan en pacientes previamente tratados con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. Un estudio retrospectivo comparativo, analizó los datos de 139 pacientes que recibieron Panitumumab o Cetuximab en combinación con Irinotecan. La tasa de respuesta fue 34% en el grupo Panitumumab más Irinotecan y de 20% en el grupo Cetuximab más Irinotecan. La mediana de SLP fue de 4.3 y 5.7 meses en los grupos Panitumumab y Cetuximab, respectivamente. La mediana de SG fue de 13.6 meses con Panitumumab y 11.2 meses con Cetuximab. Este estudio concluyó que Panitumumab más irinotecan muestra un buen perfil de toxicidad y eficacia similar al de Cetuximab más irinotecan (364).

58. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a dos líneas de tratamiento **se recomienda** Regorafenib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III CORRECT analizó 760 pacientes con cáncer de colon metastásico que habían progresado durante o luego de completar la última terapia estándar con 5-FU, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab y/o anti-EGFR en pacientes con KRAS WT (exón 2). Todos los pacientes recibieron el mejor manejo de soporte y fueron randomizados 2:1 a Regorafenib 160 mg diarios vs. placebo hasta la progresión, muerte, toxicidad severa o retiro voluntario. Regorafenib alcanzó una supervivencia global de 6.4 meses vs. 5 meses (HR 0.77, IC 95% 0.64 - 0.94, $p=0.0052$). La SLP también favoreció a Regorafenib con una HR de 0.49 (IC 95% 0.42 - 0.58, $p<0.0001$) y una mediana de 1.9 meses vs. 1.7 meses. En el análisis de subgrupos, Regorafenib tuvo un efecto más pronunciado en pacientes con cáncer de colon comparado con cáncer de recto, aunque la SLP fue similar entre los grupos. Solo 1% de los pacientes en el brazo de tratamiento logró respuesta objetiva e incluso 41% experimento control de enfermedad, indicando que el efecto clínico de la droga es por estabilización de la enfermedad en vez de reducción del tumor. Los efectos adversos fueron mayores en el grupo de Regorafenib (93%), siendo la reacción dérmica en manos y pies la más frecuente (365). El resultado positivo del estudio CORRECT fue confirmado en un estudio fase III pequeño, randomizado, doble ciego, placebo control; conducido en Asia (CONCUR). 204 pacientes con CCR que habían progresado al menos a dos líneas de terapias previas fueron reclutados de 25 centros para recibir Regorafenib 160 mg diarios vs. placebo. Es importante destacar que a los pacientes reclutados se les permitió haber

recibido anteriormente una terapia antiangiogénica dirigida, pero esto no era un requisito para la participación. El objetivo primario favoreció a Regorafenib, con una mediana de SG de 8.8 meses vs. 6.3 meses (HR 0.55, IC 95% 0.40 - 0.77, $p=0.00016$); además se observó una mejora en SLP y control de la enfermedad. En el análisis de subgrupos, los pacientes que no fueron expuestos a terapia dirigida tuvieron un HR para SG de 0.31 (IC 95% 0.19 - 0.53) en favor de Regorafenib comparado a 0.78 (IC 95% 0.51 - 1.19) para aquellos con exposición previa a terapia biológica similar a los resultados reportados por el estudio CORRECT (366).

iii. Tratamiento de pacientes con tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital

59. En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a quimioterapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino asociado o no a terapia biológica, **se recomienda** Nivolumab o Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase II, CheckMate-142 enroló 74 pacientes con cáncer colorectal metastásico con dMMR/MSI - H que progresaron durante o luego de la terapia sistémica o que presentaron intolerancia de al menos una línea previa de quimioterapia, incluyendo 5 - FU, Oxaliplatino o Irinotecan. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva. Luego de un seguimiento de 12 meses, 31.1% de los pacientes lograron una tasa de respuesta objetiva y 69% lograron el control de la enfermedad por más de 12 semanas. La mediana de duración de respuesta no fue alcanzada. Los efectos adversos grado 3-4 relacionados al tratamiento con el fármaco fueron concentraciones elevadas de lipasa (6.8%) y amilasa (2.3%). 23 (31%) pacientes murieron durante el estudio; ninguna de estas muertes se consideró relacionada con el tratamiento por el investigador (367). Basado en el conocimiento del microambiente tumoral inmunogénico en tumores MSI-H, así como en la respuesta dramática documentada en un paciente con terapia anti-PD-1, se realizó un estudio con Pembrolizumab que incluyó tres cohortes de pacientes: Cáncer colorrectal MSI-H, cánceres no colorrectales MSI-H y cánceres colorrectales MSS. En el informe inicial de este ensayo, cuatro (40%) de 10 pacientes con cáncer colorrectal MSI-H lograron una respuesta objetiva inmunomediada con una SLP a las 20 semanas del 78%. Los resultados actualizados recientemente han sido alentadores, con 16 (57%) de 25 pacientes que lograron respuestas objetivas y un adicional de nueve (32%) con enfermedad estable. La mediana de SLP no se ha alcanzado. En el estudio Fase II Keynote-016, Pembrolizumab logró una TRG del 62% en pacientes con deficiencia del MMR vs el 0% en pacientes con MMR deficiente (368). El estudio multicéntrico fase II Keynote-164 (NCT02460198), aún en estudio, tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Pembrolizumab en pacientes con cáncer colorrectal y MSI-H previamente tratados. Dentro de los criterios de elegibilidad se consideró la evidencia de ≥ 2 cambios alélicos usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la pérdida de la expresión de ≥ 1 proteína MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 por inmunohistoquímica, así como haber recibido terapia basada en 5-FU, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab (369).

vi. Enfermedad recurrente en anastomosis o pélvica aislada

La recurrencia del cáncer de recto es de difícil tratamiento, puede causar síntomas discapacitantes y a menudo empeora el pronóstico. La cirugía permanece como la piedra angular del tratamiento. La cirugía para el cáncer de recto recurrente local requiere el conocimiento de técnicas complejas, sin embargo se debe considerar que la morbilidad post-operatoria es alta y fluctúa entre el 15-70 % e incrementa con la complejidad de la cirugía (370). Yu y cols, reportaron bajas tasas de recurrencia local a 5 años para pacientes con cáncer de recto tratado con cirugía y radioterapia o quimio-radioterapia, el 49% de las recurrencias ocurrieron en la pelvis inferior y en la región presacra y el 14 % de las recurrencias se situaron en la pelvis media y alta (371). Los pacientes con enfermedad recurrente a nivel de la anastomosis tuvieron mayor posibilidad de resección curativa que aquellos con recurrencia pélvica aislada (372),(373).

60. En pacientes con cáncer de recto con recurrencia en la anastomosis o recurrencia pélvica aislada potencialmente resecable, **se recomienda** resección seguido de tratamiento con Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/RT como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo que evaluó la recurrencia local después de la cirugía de resección, mostró que el 5.9% de los pacientes operados de cáncer de recto presentaron recurrencia local, el tipo más frecuente fue recurrencia local lateral, mientras que la recurrencia en la anastomosis fue más frecuente en pacientes sin quimiorradioterapia concurrente neoadyuvante. Por otro lado, la localización del tumor con respecto al margen anal, afecta significativamente la tasa de recurrencia local ($p < 0.001$) (374). Los factores predictivos para la resección quirúrgica de la recurrencia local es el menor estadio tumoral, recurrencia axial y la recurrencia local aislada, la SG global después del diagnóstico de la recurrencia local estuvo negativamente influenciada por el estadio tumoral patológico, márgenes de resección circunferencial positivos, metástasis a distancia combinada y la resección no quirúrgica de la recurrencia tumoral (374). La recurrencia pélvica o en la anastomosis es óptimamente manejada con la resección seguido de quimioterapia adyuvante con quimiorradioterapia o con QT-RT concurrente preoperatorio. La radioterapia intraoperatoria (RTIO) o la braquiterapia debe ser considerado en el momento de la resección si se le puede ofrecer al paciente en forma segura (375).

61. En pacientes con cáncer de recto con recurrencia en la anastomosis o recurrencia pélvica aislada potencialmente resecable, **se recomienda** Capecitabina/RT, infusión de 5-FU/RT o bolos de 5-FU/RT seguido de resección \pm radioterapia intraoperatoria como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de 43 pacientes con recurrencia pélvica de cáncer colorrectal que no fueron sometidos anteriormente a radioterapia, tratados con 5 semanas de 5-FU en infusión concurrente con RT consiguió que el 77% de los pacientes puedan ser sometidos a resección tumoral con intención curativa (374). Estudios de pacientes sometidos a radioterapia pélvica previamente, mostró que la re-irradiación puede ser efectiva, con tasas aceptables de toxicidad (376,377),(378). Un estudio de 48 pacientes con recurrencia rectal e historia de radiación pélvica, la tasa de toxicidad tardía grado 3 y 4 fue de 35%, y 36% de los pacientes tratados fueron capaces de ser sometidos a cirugía posterior a radioterapia. Radioterapia de intensidad modulada puede ser utilizado en el escenario de re-irradiación (376).

62. En pacientes con cáncer de recto con recurrencia en la anastomosis o recurrencia pélvica aislada irresecable, **se recomienda** quimioterapia en base a Capecitabina o 5-FU \pm radioterapia como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: La quimioterapia aumenta el tiempo de supervivencia en el cáncer colorrectal avanzado en comparación con sólo los cuidados de soporte, así mismo se conoce que la quimioterapia administrada de inicio en el curso de la enfermedad metastásica produce mejores resultados que la quimioterapia administrada después de la progresión clínica, aumentando la supervivencia entre 3 y 6 meses sin efectos negativos en la calidad de vida del paciente. No se dispone de estimaciones confiables de la eficacia de la quimioterapia en la enfermedad recurrente a nivel pélvico, sin embargo es eficaz en la paliación y, en algunos pacientes, reduce el tamaño del tumor, pero su potencial paliativo no está comprobado. Por tanto, los pacientes con lesiones irresecables son tratados con quimioterapia con o sin radioterapia, acorde a su capacidad de tolerar el tratamiento (379).

7.6.7 Esquemas de Tratamiento Sistémico

Tabla N° 14: Esquemas de tratamiento sistémico, rango de dosis y GRADE

Escenario	Abreviatura	Rango de dosis	AUNA (GRADE)
Neo / Adyuvante ³ QT/RT concurrente	Infusión 5-FU/RT	5-FU 225 mg/m ² en infusión 24 hrs durante 5 ó 7 días/semanal concurrente con RT.	Fuerte a favor
	Capecitabina/RT	Capecitabina 825 mg/m ² VO 2 veces al día durante 5 días/semanal concurrente con RT por 5 semanas.	Fuerte a favor
	5FU/LV/RT	5-FU 400 mg/m ² bolo EV + Leucovorina 20 mg/m ² bolo EV por 4 días durante semana 1 y 5 concurrente con RT.	Fuerte a favor
Adyuvante ³ Quimioterapia postoperatoria	FOLFOX 4	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV día 1 ¹ Leucovorina 200 mg/m ² EV día 1 y 2 ² 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 y 2, luego 5 - FU 600 mg/m ² infusión continua de 22 hrs día 1 y 2 (Total 2000 mg/m ² en bolo e infusión continua) Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	FOLFOX 6	Oxaliplatino ¹ 85 mg/m ² EV día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 , luego 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 hrs de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	5-FU2/LV	Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1, luego 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 , luego 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 hrs de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	5-FU1/LV	Leucovorina ² 500 mg/m ² bolo EV semanal por 6 semanas 5-FU 500 mg/m ² bolo EV semanal por 6 semanas Repetir cada 8 semanas	Fuerte a favor
	Capecitabina	Capecitabina 850 - 1250 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	Fuerte a favor
	CAPOX	Oxaliplatino ¹ 130 mg/m ² EV día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	Fuerte a favor
	¹ En infusión de 2 hrs o una infusión más corta de 1 mg/m ² /min. La Leucovorina debe coincidir con el tiempo de infusión del Oxaliplatino. ² Leucovorina 400 mg/m ² es equivalente a Levo-leucovorina 200 mg/m ² ³ De preferencia 6 meses de tratamiento perioperatorio.		

Metastásico	FOLFOX 4	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV día 1 ¹ Leucovorina 200 mg/m ² EV día 1 y 2 ² 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 y 2, luego 5 - FU 600 mg/m ² infusión continua de 22 hrs día 1 y 2 (Total 2000 mg/m ² en bolo e infusión continua) Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	FOLFOX 6	Oxaliplatino ¹ 85 mg/m ² EV día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 , luego 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 hrs de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	CAPOX	Oxaliplatino ¹ 130 mg/m ² EV día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	Fuerte a favor
	FOLFIRI	Irinotecan ⁴ 180 mg/m ² EV en 30 - 90 min, día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5 - FU 400 mg/m ² EV en bolo día 1 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 hrs de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	FOLFOXIRI	Irinotecan ⁴ 165 mg/m ² EV día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5 - FU 1600 mg/m ² por 2 días (Total 3200 mg/m ² en 48 hrs de infusión continua, iniciando el día 1) Repetir cada 2 semanas	Débil a favor
	Capecitabina	Capecitabina 850 - 1250 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	Débil a favor
	Irinotecan	Variante 1: Irinotecan 125 mg/m ² EV en 30 - 90 min, día 1 y 8 Repetir cada 3 semanas Variante 2: Irinotecan 180 mg/m ² EV en 30 - 90 min, día 1 Repetir cada 2 semanas Variante 3: Irinotecan 300 - 350 mg/m ² EV en 30 - 90 min, día 1 Repetir cada 3 semanas	Débil a favor
	FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV día 1 Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor

	FOLFOX / FOLFIRI + Panitumumab	Panitumumab 6 mg/kg EV en 60 minutos, día 1 Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	FOLFOX / FOLFIRI / Irinotecan + Cetuximab	Variante 1: Cetuximab 400 mg/m ² EV en infusión de 2 hrs, luego Cetuximab 250 mg/m ² EV en infusión de 60 minutos, semanal Variante 2: Cetuximab 500 mg/m ² en infusión de 2 hrs, cada 2 semanas	Fuerte a favor
	FOLFIRI + Ramucirumab	Ramucirumab 8 mg/kg en 60 min, día 1 Repetir cada 2 semanas	Fuerte a favor
	CAPOX / Capecitabina + Bevacizumab	Bevacizumab ³ 7.5 mg/kg EV día 1 Repetir cada 3 semanas	Fuerte a favor
	Regorafenib	Regorafenib ⁴ 160 mg VO durante 21 días Repetir cada 28 días	Fuerte a favor
	Nivolumab	Variante 1: Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas Variante 2: Nivolumab 240 mg EV cada 2 semanas	Fuerte a favor
	Pembrolizumab	Pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas	Fuerte a favor
<p>¹ En infusión de 2 hrs o una infusión más corta de 1 mg/m²/min. La Leucovorina debe coincidir con el tiempo de infusión del Oxaliplatino. ² Leucovorina 400 mg/m² es equivalente a Levo-leucovorina 200 mg/m². ³ Bevacizumab es seguro a una tasa de infusión de 0.5 mg/kg/min (5 mg/kg en 10 min y 7.5 mg/kg en 15 min). ⁵ Es una práctica común iniciar con una dosis baja de Regorafenib (80 o 120 mg) y luego escalar dosis según tolerancia.</p>			

7.6.8 Efectos Adversos o Colaterales del Tratamiento

A. Cirugía

Tabla N° 15: Efectos adversos o colaterales de cirugía

TIPO	COMPLICACIONES	MANEJO
Resección abdomino perianal (380)	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor en abdomen inferior. - Sangrado. - Infección. - Absceso pélvico o intra-abdominal (32%). - Retención urinaria. - Complicaciones cardíacas y pulmonares (<3%). - Necrosis de la ostomía, - Apertura de la anastomosis (2.9%-15.3%). - Disfunción sexual y urinaria (10-60%) (381). 	Manejo del defecto perianal (383): <ul style="list-style-type: none"> - Cierre perianal primario y colocación de drenaje presacro. - Epiploplastia/omentoplastia. - Colocación de malla perianal sintética. - Colocación de malla perianal biológica. - Flap reconstrucción. - Terapia de presión negativa sobre la

	<ul style="list-style-type: none"> - Distonía vesical. - Hernia perianal (5/1266, más frecuente en mujeres) (382). - Dolor crónico perianal. - Deterioro en la calidad de vida. 	herida.
Resección anterior baja (384)	<p>Complicaciones intraoperatorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ruptura de la anastomosis (1%). - Hemorragia (2%). - Injuria del uréter (2%). - Injuria del conducto deferente (1%). - Injuria vesical (1%). - <p>Complicaciones postoperatorias a corto plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disfunción cardiopulmonar (1%). - Retención urinaria e infección (2%). - Apertura de la anastomosis (12%). - Hemorragia de la anastomosis (7%). <p>Complicaciones postoperatoria a largo plazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estenosis de la anastomosis (2%). 	<p>Manejo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ruptura de anastomosis: sutura intermitente con suturas absorbibles guiadas por laparoscopia. - Hemorragia. hemostasia con Hem O-lok clip intraoperatoria; hemostasia con clips de titanio guiada por colonoscopia después de completada la operación. - Injuria del uréter: canulación intraoperatoria con catéter doble J guiada con cistoscopia, sutura de las extremos con suturas absorbibles, extubación no menor a 2 meses después de la operación. - Hemorragia de la anastomosis: oclusión del extremo distal guiada por laparoscopia con bandas de titanio. - Sutura intermitente con suturas absorbibles guiada por laparoscopia. - Estenosis de la anastomosis: distensión periódica guiada por colonoscopia.

B. Radioterapia

Tabla N° 16: Efectos adversos o colaterales de radioterapia

TIPO	COMPLICACIONES	MANEJO
Radioterapia de campo externo (385)	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción urogenital (30%): incontinencia urinaria (38%), dificultades para el vaciamiento gástrico (31%). - Disfunción sexual(79.8%). - Dispareunia (59%). - Sequedad vaginal (56.6%). - Riesgo de fractura por daño óseo: un incremento del 65% de la incidencia de fractura pélvica (386). - Diarrea crónica (13-50%). - Incontinencia fecal. - Dolor rectal/ abdominoperineal. - Sangrado rectal. - Desórdenes tromboembólicos (387). 	<p>Manejo y prevención de las complicaciones (388):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proctitis hemorrágica: terapia de formalina tópica, coagulación con argón plasma, oxígeno hiperbárico (ha mostrado mejorar en forma significativa la proctitis por radiación). - Radioterapia de intensidad modulada: este tiene el potencial de disminuir de radiación al intestino, esta modalidad de radioterapia ha demostrado

		reducir en forma significativa la toxicidad gastrointestinal grado 3. - Preservación de la fertilidad: dosis letal de radioterapia para los ovocitos humanos es menor de 2 Gy.
--	--	---

C. Quimioterapia y/o quimiorradioterapia

Tabla N° 17: Efectos adversos o colaterales de quimioterapia y/o quimiorradioterapia

AGENTE	TOXICIDADES
FOLFOX 4 ó 6	<p>Toxicidad:</p> <p>No hematológica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Náusea (grado 1: 39%, grado 2: 25% , grado 3: 3%, grado 4: 0%) - Vómitos (grado 1: 22%, grado 2: 17% , grado 3: 3%, grado 4: 0%) - Diarrea (grado 1: 28%, grado 2: 13% , grado 3: 9%, grado 4: 2%) - Mucositis (grado 1: 35%, grado 2: 10% , grado 3: 1%, grado 4: 0%) - Cutáneo (grado 1: 17%, grado 2: 5%, grado 3: 2%, grado 4: 0%) - Alopecia (grado 1: 19%, grado 2: 9% , grado 3: NA, grado 4: NA) - Neurológico (grado 1: 26%, grado 2: 37%, grado 3: 34% grado 4: NA) - Fatiga (grado 1: 17%, grado 2: 15% , grado 3: 3%, grado 4: 0). <p>Hematológica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia (grado 1: 57%, grado 2: 21%, grado 3: 5%, grado 4: 0%) - Neutropenia (grado 1: 18%, grado 2: 20%, grado 3: 31%, grado 4: 13%) - Anemia (grado 1: 39%, grado 2: 12%, grado 3: 3%, grado 4: 0%)
CAPOX	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad neurosensorial (todos los grados 78%, grado 3/ 4: 11%) - Náusea (todos los grados 66%, grado 3/ 4: 5%) - Diarrea (todos los grados 60%, grado 3/ 4: 19%) - Vómitos (todos los grados 43%, grado 3/ 4: 6%) - Fatiga (todos los grados 35%, grado 3/ 4: N/R) - Síndrome mano-pie: (todos los grados 29%, grado 3/ 4: 5%) - Neutropenia: (todos los grados 27%, grado 3/ 4: 9%) - Trombocitopenia: (todos los grados N/R, grado 3/ 4: 5%) - Anorexia: (todos los grados 24%, grado 3/ 4:N/R) - Mucositis: (todos los grados 21%, grado 3/ 4: <1%) - Dolor abdominal (todos los grados 17%, grado 3/ 4: 2%) - Alopecia (todos los grados 4%, grado 3/ 4: N/R) - Deshidratación: (todos los grados N/R, grado 3/ 4: 3%) - Hipokalemia (todos los grados N/R, grado 3/ 4: 2%) - Neutropenia febril: (todos los grados N/R, grado 3/ 4: <1%) <p>Modificación del tratamiento según toxicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos (N) <1000/mm³ o plaquetas <50, 000 después del tratamiento: retrasar el tratamiento hasta (N)>1000/mm³ o plaquetas >50, 000, luego disminuir la dosis en 25% de Oxaliplatino y disminuir la dosis de Capecitabina diaria <50% en los ciclos subsiguientes. Como alternativa considerar factor de crecimiento. - Neuropatía grado 1/ 2 persistente: retrasar Oxaliplatino 1 semana después de la resolución de la toxicidad, reanudar Oxaliplatino a dosis de 100 mg/m², en los

	<p>ciclos subsiguientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía grado 3/ 4 transitoria (7-14 días): Detener Oxaliplatino. una vez resuelto la toxicidad reanudar Oxaliplatino a 100 mg/m2 en los ciclos subsecuentes. - Neuropatía grado 3/ 4 persistente: discontinuar Oxaliplatino. - Diarrea o mucositis grado 3/4 a pesar de reducción de dosis de Capecitabina: reducir Oxaliplatino a dosis de 100 mg/m2. - Toxicidad no hematológica grado 3/4, diferentes a toxicidad renal o neurotoxicidad: reducir Oxaliplatino y Capecitabina en 25% durante ciclos subsiguientes. - Mucositis, diarrea o náusea grado 2: para Capecitabina, reanudar Capecitabina a dosis total posterior a la resolución de la toxicidad. - Segundo episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 2: detener Capecitabina, reanudar con dosis reducida en 25%. - Tercer episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 2: detener Capecitabina, reanudar con dosis reducida en 50%. - Cuarto episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 2: discontinuar Capecitabina. - Mucositis, diarrea o náusea grado 3: detener Capecitabina, si la toxicidad es controlada (< o igual G1) dentro de los 2 días, reanudar Capecitabina a dosis total. Si la toxicidad G3 toma > 2 días en ser controlada, reanudar Capecitabina con dosis reducida en 25% después que la toxicidad se torne < o igual a G 1. - Segundo episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 3: detener capecitabina, si la toxicidad es controlada (< o igual G1) dentro de los 2 días, reanudar Capecitabina a dosis reducida en 50%. - Tercer episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 3: discontinuar Capecitabina. - Mucositis, diarrea o náusea grado 4: discontinuar Capecitabina. Reanudar dosis reducida en 50%. - Eritrodisestesia palmoplantar grado 1: comenzar Piridoxina 50 mg vo 3 veces al día y continuar con Capecitabina sin modificación de dosis. - Eritrodisestesia palmoplantar grado 2: comenzar Piridoxina 50 mg, 3 veces al día, detener Capecitabina. reanudar Capecitabina con dosis reducida por 15%, una vez resuelta la toxicidad. - Eritrodisestesia palmoplantar grado 3: comenzar Piridoxina 50 mg, 3 veces al día, detener Capecitabina. reanudar Capecitabina con dosis reducida por 30%, una vez resuelta la toxicidad. - Eritrodisestesia palmoplantar grado 3 recurrente: comenzar Piridoxina 50 mg, 3 veces al día, detener Capecitabina. reanudar Capecitabina con dosis reducida por 50%, una vez resuelta la toxicidad.
<p>5- FU INFUSIÓN</p>	<p>Toxicidad (389):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mucositis grado 2 (35%), grado 3 (5%) - Síndrome mano-pie (grado 2 ó 3: 36%) - Vómito y diarrea grado 3 (3%) - Hematológica grado 3 ó 4 (6%) - Todas las toxicidades: <ul style="list-style-type: none"> - Ninguna 2% - Leve 15% - Moderada 52% - Severa 27% - Letal 1% <p>Modificación de dosis según grado de toxicidad: Toxicidad no hematológica grado 2: reducción de 5-FU en 50 mg/m2/día. Toxicidad no hematológica grado 3: reducción de 5-FU en 100 mg/m2/día. Toxicidad hematológica: no modificaciones.</p>

5-FU BOLOS	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estomatitis (todos los grados: 55%, grado 3: 13% y grado 4: 0.3%) - Diarrea (todos los grados: 48%, grado 3: 9.4% y grado 4: 1%) - Náusea (todos los grados: 39%) - Vómitos (todos los grados: 25%) - Fatiga (todos los grados: 12%) - Síndrome mano-pie (todos los grados: 7%, grado 3: 0.3%) - Hiperbilirrubinemia (grado 3: 3% y grado 4: 3.3%) - Anemia (grado 3: 0.7% y grado 4: 0.3%) - Neutropenia (grado 3: 9.4% y grado 4: 10.4%) - Trombocitopenia (grado 3: 0% y grado 4: 0.3%) <p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad grado 1: mantener la dosis. - Toxicidad no hematológica grado 2 o hematológica grado 3: reducción de dosis de 5-FU en 20%. - Eventos adversos no hematológicos grado 3 o 4 o evento adverso hematológico grado 4: reducción de dosis de 5-FU en 30%.
CAPECITABINA	<p>Toxicidad (390):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea (todos los grados: 50%, grado 3: 9.4% y grado 4: 1.3%) - Síndrome mano-pie (todos los grados: 48%, grado 3: 16.2% y grado 4: 0%) - Náusea 37% - Estomatitis (todos los grados: 21.9%, grado 3: 1% y grado 4: 0.3%) - Vómitos 18.5% - Fatiga 10% - Hiperbilirrubinemia (grado 3; 23.6% y grado 4: 4.7%) - Anemia (grado 3; 0.7% y grado 4: 0.3%) - Neutropenia (grado 3; 9.4% y grado 4: 10.4%) - Trombocitopenia (grado 3; 0% y grado 4: 0.3%). <p>Modificación de dosis (391):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primer episodio de toxicidad grado 2: no se indica reducción de dosis*. - Segundo episodio de toxicidad grado 2 o primer episodio de toxicidad grado 3: reducir la dosis en 25%*. - Tercer episodio de toxicidad grado 2 o segundo episodio de toxicidad grado 3, o alguna toxicidad grado 4: reducción de dosis en 50%*. - Cuarto episodio de toxicidad grado 2, tercer episodio de toxicidad grado 3, segundo episodio de toxicidad grado 4, toxicidad grado 4 hematológica o no hematológica: discontinuar Capecitabina. <p>*interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado menor o igual a 1.</p>
FOLFIRI	<p>Toxicidad(392):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea (todos los grados 68.3%, grados 3 / 4: 13.1%) - Náusea (todos los grados 58.6%, grados 3 / 4: 2.1%) - Alopecia (todos los grados 56.6%, grados 3 / 4: N/R) - Astenia (todos los grados 44.8%, grados 3 / 4: 6.2%) - Vómitos (todos los grados 41.4%, grados 3 / 4: 2.8%) - Mucositis (todos los grados 38.6%, grados 3 / 4: 4.1%) - Síndrome colinérgico (todos los grados 28.3%, grados 3 / 4: 1.4%) - Anorexia (todos los grados 17.2%, grados 3 / 4: 2.1%) - Dolor no abdominal (todos los grados 8.3%, grados 3 / 4: N/R) - síndrome mano-pie: (todos los grados 9%, grados 3 / 4: 0.7%) - Anemia (todos los grados 97.2%, grados 3 / 4: 2.1%) - Neutropenia (todos los grados 82.5%, grados 3 / 4: 46.2%) - Fiebre con neutropenia grado 3 / 4: 3.4% - Infección con neutropenia grado 3 / 4: 2.1% <p>Modificación de dosis según toxicidad(393):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan: dosis inicial 180 mg/m², nivel -1: 150 mg/m², nivel -2: 120 mg/m²

	<ul style="list-style-type: none"> - 5-FU bolos: dosis inicial 400 mg/m², nivel -1 300 mg/m². - 5-FU infusión: dosis inicial 600 mg/m², nivel -1: 480 mg/m², nivel -2: 360 mg/m². - 5-FU infusión: dosis inicial 2400 mg/m², nivel -1: 2000 mg/m², nivel -2: 1800 mg/m². <p>Toxicidad hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia 1 o trombocitopenia grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Neutropenia grado 2 o trombocitopenia grado 2: reducir dosis a nivel -1. - Neutropenia grado 3 o trombocitopenia grado 3: detener el tratamiento, hasta que la toxicidad se resuelva a < o igual 2, luego reducir la dosis a nivel -1. - Neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 4: parar el tratamiento, hasta que la toxicidad se resuelva a < o igual 2, luego reducir la dosis a nivel -2. - Neutropenia febril: parar el tratamiento, hasta que la toxicidad se resuelva a < o igual 2, luego reducir la dosis a nivel -2. <p>Toxicidad gastrointestinal (diarrea):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 (2-3 deposiciones/día > de base): mantener dosis y esquema. - Grado 2 (4-6 deposiciones/día): retrasar el tratamiento hasta que se resuelva, luego reducir la dosis a nivel -1. - Grado 3 (7-9 deposiciones/día): retrasar tratamiento hasta que la diarrea se resuelva, luego reanudar a dosis nivel -1. - Grado 4 (más de 10 deposiciones/día): retrasar tratamiento hasta que la diarrea se resuelva, luego reanudar a dosis nivel -2. <p>Cualquier toxicidad no hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Grado 2: retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado < o igual 1, luego reanudar a dosis nivel -1. - Grado 3: retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado < o igual 1, luego reanudar a dosis nivel -1. - Grado 4: retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado < o igual 1, luego reanudar a dosis nivel -2. - Mucositis grado 2-4: reducir solo la dosis de 5-FU en 20%.
<p>IRINOTECAN</p>	<p>Toxicidad (394):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier toxicidad grado 3 /4 (79%) - Leucopenia (22%) - Diarrea (22%) - Dolor no abdominal (19%) - Astenia (15%) - Dolor abdominal (14%) - Náusea (14%) - Vómitos (14%) - Síntomas neurológicos (12%) - Síntomas colinérgicos (12%) - Constipación (10%) - Infección sin neutropenia grado ¾ (9%) - Anemia (7%) - Anorexia (5%) - Infección con neutropenia grado 3 (3%) - Mucositis (2%) - Signos cutáneos (2%) - Trombocitopenia (1%) <p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <p>Toxicidad hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia 1 o trombocitopenia grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Neutropenia grado 2 o trombocitopenia grado 2: mantener la dosis y el esquema. - Neutropenia grado 3 o trombocitopenia grado 3: reducir la dosis en 50%. - Neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 4: reducir la dosis en 50%.

	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia febril: esperar hasta que se resuelva la neutropenia. Reanudar tratamiento con Irinotecan con dosis reducida en 50%. <p>Toxicidad gastrointestinal (diarrea):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 (2-3 deposiciones/día > de base): mantener dosis y esquema. - Grado 2 (4-6 deposiciones/día); mantener dosis y esquema. - Grado 3 (7-9 deposiciones/día); reducir la dosis de Irinotecan en 50%. - Grado 4 (más de 10 deposiciones/día); reducir la dosis de Irinotecan en 50%. <p>Cualquier toxicidad no hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Grado 2: mantener la dosis y el esquema. - Grado 3: reducir la dosis en 50 mg/m². - Grado 4: reducir la dosis en 50 mg/m².
RT/ 5-FU EN INFUSIÓN CONTINUA	<p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad gastrointestinal o hematológica mayor o igual grado 3: interrumpir tratamiento de radioterapia. Reanudar cuando la toxicidad disminuye a menor o igual a grado 2. - Toxicidad gastrointestinal o hematológica mayor o igual grado 3: interrumpir infusión. Reanudar cuando la toxicidad disminuye a menor o igual a grado 2.
RT/CAPECITA BINA	<p>Modificación de dosis según toxicidad(395):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Continuar con Capecitabina y mantener el nivel de la dosis. - Primer episodio de toxicidad grado 2: interrumpir Capecitabina hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1. Luego administrar la misma dosis en el siguiente ciclo. - Segundo episodio de toxicidad grado 2: interrumpir Capecitabina hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1. Luego administrar el 75% de la dosis en el siguiente ciclo. - Tercer episodio de toxicidad grado 2: interrumpir Capecitabina hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1. Luego administrar el 50% de la dosis de en el siguiente ciclo. - Cuarto episodio de toxicidad grado 2: discontinuar terapia. - Primer episodio de toxicidad grado 3: interrumpir Capecitabina hasta que la reacción adversa sea menor o igual a grado 1. Luego administrar el 75% de la dosis en el siguiente ciclo. - Segundo episodio de toxicidad grado 3: interrumpir Capecitabina hasta que efecto adverso sea menor o igual a grado 1. Luego administrar el 50% en el siguiente curso. - Tercer episodio de toxicidad grado 3: discontinuar terapia. - Primer episodio de toxicidad grado 4: discontinuar Capecitabina, a menos que se valore importante continuar el tratamiento. En este último caso, interrumpir el tratamiento hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1, luego administrar el 50% de la dosis en el siguiente ciclo.

Manejo de la toxicidad asociada a quimioterapia y/o quimiorradioterapia

Profilaxis y tratamiento de la mucositis

Consejos generales:

- Evitar la toma de bebidas alcohólicas.
 - Evaluación y medicación para el dolor.
 - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico.
 - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea.
-
- Pacientes con mucosa oral intacta:
 - Limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental.

- Puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas.

Si la mucositis está presente:

- Enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris.
- No usar enjuagues dentales con alcohol.
- Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar.
- Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc.
- Aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos.
- Evitar comidas picantes o ácidas.

Síndrome mano-pie:

- Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos.
- Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día.

Manejo de la diarrea:

- Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño.
- Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la diarrea.
- Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo.
- Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea.
- Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la Loperamida, parar Loperamida y hospitalizar al paciente.

D. Terapia blanco e inmunoterapia

Tabla N° 18: Efectos adversos o colaterales de terapia blanco e inmunoterapia

AGENTE	TOXICIDADES	MANEJO Y SUGERENCIAS
BEVACIZUMAB	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cardiovascular: hipertensión (12-34%; grados 3-4: 5-18%) eventos tromboembólicos (20%, grados 3-4: 15%) - Neurológico: dolor (8%-62%), cefalea (24%-37%), fatiga 45%. - Dermatológicas: alopecia 6-32%, sequedad de piel 7%-20%. - Gastrointestinal: dolor abdominal 8%-61%, vómitos 47%, mucositis 30-32%, hemorragia gastrointestinal 19%-24%. - Hematológica: neutropenia grado 4 (21%-27%) - Renal: proteinuria (4%-36%) - Reacciones infusionales <3% 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar cercanamente durante la infusión por signos o síntomas de reacción infusional. - Monitorizar leucocitos con fórmula diferencial. - Monitorizar signos o síntomas de perforación intestinal, fístula o absceso. - Monitorizar signos o síntomas de sangrado, incluyendo hemoptisis, sangrado gastrointestinal y/o sangrado cerebral. - Monitorizar la presión arterial cada 2-3 semanas y en forma más frecuente, si la hipertensión se desarrolla durante la terapia. - Continuar el monitoreo de la presión arterial después de discontinuar Bevacizumab. - Monitorear las proteínas en orina de 24h.

<p>CETUXIMAB</p>	<p>Toxicidad a Cetuximab(396):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga (91%) - Dolor (59%) - Neuropatía sensorial (45%, grados 3 /4: 1%) - Cefalea (38%) - Insomnio (27%) - Fiebre (25%) - Confusión (18%) - Ansiedad (14%) - Depresión (14%) - Rash (95%, Grados 3/ 4 16%) - Rash acneiforme (76%-88%) - Prurito (47%) - Hipomagnesemia (55%) - Náusea (64%) - Dolor abdominal (59%) - Constipación (53%) - Reacciones infusionales (15%-21%, grados 3/ 4: 2%-5%) - Infección (13%) <p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <p>Reacciones infusionales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grados 1 y 2 y grado 3/ 4 no serias: disminuir la dosis en 50%. - Grado 3/4 serias: discontinuar Cetuximab inmediatamente y permanentemente. <p>Toxicidad dermatológica severa (grado 3/4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1° Episodio: demorar la infusión de Cetuximab 1-2 semanas, si mejora continuar con Cetuximab 250 mg/m², caso contrario discontinuar Cetuximab. - 2° Episodio: demorar la infusión de Cetuximab 1-2 semanas, si mejora continuar con Cetuximab 200 mg/m², caso contrario discontinuar Cetuximab. - 3° Episodio: demorar la infusión de Cetuximab 1-2 semanas, si mejora continuar con Cetuximab 150 mg/m², caso contrario discontinuar Cetuximab. - 4° episodio: discontinuar Cetuximab. 	<p>Terapia de monitoreo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar al paciente por 1 hora después de completada la administración de Cetuximab en un lugar con equipo de resucitación y otros agentes que controlen la anafilaxia. - Interrumpir la infusión de Cetuximab con la aparición de síntomas respiratorios agudos. como : disnea o tos. Descontinuar definitivamente Cetuximab cuando se confirme enfermedad intersticial pulmonar, esta ocurre en menos de 0.5% de los pacientes. - Instruir a los pacientes a limitar la exposición solar. - Monitorizar la inflamación o infección de las lesiones dérmicas. - El rash acneiforme usualmente se desarrolla dentro de las primeras 2 semanas del inicio de la terapia y se resuelve luego de terminado el tratamiento.
<p>PANITUMUMAB</p>	<p>Toxicidad a Panitumumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga (26%) - Dolor (23%) - Edema periférico (12%) - Eritema (65%, grado 3/ 4: 5%) - Rash (20%) - Rash acneiforme (57%, grado 3/ 4: 7%) - Prurito (57%, grado 3/ 4: 2%) - Exfoliación (25%, grado 3/ 4: 2%) - Paroniquia (25%) - Hipomagnesemia (38%, grado 3/ 4: 4%) - Náusea (23%) - Dolor abdominal (25%) - Diarrea (21%, grado 3/ 4 :2%) - Constipación (21%) - Reacciones infusionales (3%) - Toxicidades oculares (15%) 	<p>Terapia de monitoreo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar al paciente por 1 hora después de completada la administración de Panitumumab en un lugar con equipo de resucitación y otros agentes que controlen la anafilaxia. - Interrumpir la infusión de Panitumumab con la aparición de síntomas respiratorios agudos como disnea o tos. - Instruir a los pacientes a limitar la exposición solar. - Monitorizar la inflamacion o infeccion de las lesiones dérmicas. - El rash acneiforme usualmente

	<ul style="list-style-type: none"> - Tos (14%) <p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones infusionales: Grados 1 y 2 y grado 3/ 4 no serias: disminuir la dosis en 50%. Grado 3/4 serias: discontinuar inmediatamente y permanentemente. - Toxicidad dermatológica Si luego de suspender 2 dosis la toxicidad disminuye a $G \leq 2$ y el paciente sintomático mejora, reanudar el tratamiento al 50% de la dosis original. Si luego de suspender 1 mes la toxicidad no disminuye a $G \leq 2$, suspender permanentemente el tratamiento. Grado 3/4 serias: discontinuar inmediatamente y permanentemente. - Toxicidades hematológicas Neutrófilos $\leq 1500/mm^3$ o plaquetas $\leq 100/mm^3$: retrasar la siguiente dosis hasta obtener valores superiores a estos. 	<p>se desarrolla dentro de las primeras 2 semanas del inicio de la terapia y se resuelve luego de terminado el tratamiento.</p>
<p>REGORAFENIB</p>	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga y Síndrome mano-pie (47%) - Diarrea (34%) - Anorexia (30%) - Cambios en la voz (29%) - Hipertensión (28%) - Mucositis oral (27%) - Rash (26%) - Náusea (14%) - Pérdida de peso (14%) - Fiebre (10%) - Constipación y piel seca (8%) - Alopecia y neuropatía sensorial (7%) - Vómitos (8%) - Neuropatía sensorial (7%) - Epistaxis (7%) - Disnea (6%) - Dolor muscular (6%) - Cefalea (5%) - Dolor abdominal (5%) - Trombocitopenia (13%) - Hiperbilirrubinemia (9%) - Proteinuria (7%) - Anemia (7%) - Hipofosfatemia (5%) 	<p>Monitorizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome mano-pie. - Signos y síntomas de isquemia cardíaca e infarto. - Síntomas de sangrado gastrointestinal. - Síndrome de leucoencefalopatía reversible. - La función hepática cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento. - La presión sanguínea semanalmente las primeras 6 semanas y subsecuente a cada ciclo. - Conteo de plaquetas, leucocitos y electrolitos.
<p>RAMUCIRUMAB</p>	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga (46%, grado 3/ 4: 12%), - Diarrea (49%, grado 3/ 4: 10%) - Hiporexia (35%, grado 3/ 4: 2%) - Hipertensión (15%, grado 3/ 4: 11%) - Estomatitis (27%, grado 3/ 4: 4%) - Síndrome mano – pie (12%, grado 3/ 4: 1%) - Rash (26%) - Náusea (14%) - Pérdida de peso (14%) 	<p>Monitorizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome mano-pie. - Signos y síntomas de isquemia cardíaca e infarto. - Síntomas de sangrado gastrointestinal, - Síndrome de leucoencefalopatía reversible. - Medir la función hepática cada 2 semanas durante los primeros 2

	<ul style="list-style-type: none"> - Constipación (28%, grado 3/ 4:1%) - Alopecia (29%) - Vómitos (26%, grado 3/ 4: (3%) - Neuropatía sensorial (10%) - Epistaxis (34%) - Disnea (9%) - Cefalea (14%, grado 3/ 4: (1%) - Dolor abdominal (23%, grado 3/ 4: 3%) - Edema periférico (20%) - Trombocitopenia (25 - 90%) - Anemia (15%, grado 3/ 4:2%) - Hiperbilirrubinemia (9%) - Proteinuria (14%, grado 3/ 4: 3%) - Hemorragia gastrointestinal (10%, grado 3/ 4:1%) - Tromboembolismo arterial (1%) - Tromboembolismo venoso (5%) 	<p>meses de tratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La presión sanguínea semanalmente las primeras 6 semanas y subsecuente a cada ciclo. - Conteo de plaquetas, leucocitos y electrolitos.
PEMBROLIZUMAB/ NIVOLUMAB	Toxicidad(367): <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga (grado 1-2: 22%, grado 3: 18%, grado 4: 3%) - Diarrea (grado 1-2: 20%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) - Prurito (grado 1-2: 14%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Rash (grado 1-2: 11%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Náusea (grado 1-2: 10%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Hipotiroidismo (grado 1-2: 10%, grado 3:0%, grado 4: 0%) - Astenia: (grado 1-2: 7%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Incremento de la aspartato aminotransferasa: (grado 1-2: 7%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Artralgia: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Pirexia: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Piel seca: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Rash maculopapular (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Incremento de la alanino aminotransferasa (grado 1-2: 4%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) - Incremento de la lipasa: (grado 1-2: 4%, grado 3: 5%, grado 4: 3%) - Incremento de la amilasa: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Mucositis (grado 1-2: 3%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Dolor abdominal (grado 1-2: 1%, grado 3: 1%, grado 4: 0%). - Incremento de la creatinina (grado 1-2: 1%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) 	Severidad de evento adverso y manejo(397): <ul style="list-style-type: none"> - Leve: continuar e incrementar la frecuencia de monitoreo, iniciar cuidados de soporte. - Moderado: detener e incrementar la frecuencia de monitoreo, iniciar cuidados de soporte, instituir evaluación médica apropiada e intervenciones. - Severo: descontinuar e incrementar la frecuencia de monitoreo, inicio de cuidados de soporte, administrar esteroides sistémicos (1-2 mg/kg de prednisona o su equivalente diario)

7.6.9 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de cáncer de recto están relacionados a los eventos adversos secundarios a la terapia grado 3 ó 4. Ver el acápite N° 7.8 Efectos Adversos o Colaterales del Tratamiento.

7.6.10 Criterios alta y seguimiento

El manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de recto requiere un continuo seguimiento para reducir la probabilidad de recurrencia o progresión.

Según la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto, el seguimiento está recomendado en pacientes con cáncer colorrectal estadios II y III que han sido sometidos a cirugía curativa con o sin quimio-radioterapia neoadyuvante. La intensidad del seguimiento debe ser ajustada al riesgo considerando los factores como el tamaño tumoral y las características del paciente (398).

Los pacientes con cáncer colorrectal estadio IV quienes exitosamente han sido sometidos a tratamiento con intención curativa pueden ser incluidos en protocolo de seguimiento. Aunque el seguimiento en estadio avanzado es controversial, la guía NCCN está de acuerdo en brindar un seguimiento continuo en pacientes sin evidencia de enfermedad (398).

En pacientes con cáncer colorrectal estadio I con factores de riesgo deberían ser sometidos en el seguimiento posterior a la resección con intención curativa (398). En la Tabla N° 18 se mencionan las evaluaciones que deben realizarse durante el seguimiento y brinda un cronograma para realizar los mismos; sin embargo esto son los parámetros que el clínico puede utilizar de referencia y que deberán ser individualizados de acuerdo a cada paciente.

Tabla N° 19: Cronograma de seguimiento en cáncer de recto estadios I (con factores de riesgo), II, III y IV (cuando la metástasis aislada fue resecada con intención curativa)

Evaluaciones en cáncer de recto
Evaluación clínica y nivel de CEA. <ul style="list-style-type: none"> - Cada 3 - 6 meses por 2 años, luego cada 6 meses hasta los 5 años y luego anualmente. - Cada 3 meses en estadios clínicos IV.
Tomografía de tórax, abdomen y pelvis. <ul style="list-style-type: none"> - Anualmente por 5 años. - Cada 3 meses en estadios clínicos IV.
Colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> - 1 año después de la colonoscopia prequirúrgica (o 3-6 meses después de la cirugía si el colón no fue evaluado en el prequirúrgico). Las colonoscopias subsiguientes deberán ser indicadas de acuerdo a los hallazgos de la primera evaluación.
Proctoscopia (+/- ultrasonido endorrectal) <ul style="list-style-type: none"> - Cada 6-12 meses para pacientes que han sido sometidos a resección con anastomosis o cada 6 meses para pacientes que fueron sometidos a escisión local por 3-5 años.
CEA: Antígeno carcinoembrionario, se aconseja hasta el 5° año de seguimiento en estadios clínicos I, II y III. En estadio clínicos IV, la evaluación clínica y la medición de CEA se recomienda cada 3 meses. Alto riesgo de recurrencia puede incluir: compromiso ganglionar N2 o mayor según la AJCC, márgenes positivos, pobre diferenciación histológica, Nx, invasión linfocelular, T2 o mayor. PET/CT no está típicamente recomendado, aunque el PET/CT o RM puede ser considerado como imagen en pacientes con contraindicaciones al contraste endovenoso para la tomografía o para el seguimiento de anomalías no dilucidadas en la tomografía.
Fuente: Practice Guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer, 2015.

7.6.11 Pronóstico

El pronóstico del cáncer de recto está determinado por factores clínicos como, el estadio clínico, compromiso locorregional, respuesta a la terapia neoadyuvante, el tipo de resección, desarrollo

de resistencia a las terapias, presencia de eventos adversos y a las comorbilidades del paciente. Así también se han determinado criterios histopatológicos y moleculares (399).

Tabla N° 20: Criterios histopatológicos y moleculares

CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> - La categoría TNM. - Invasión venosa y linfática. - Grado tumoral. - Configuración del borde tumoral
CRITERIOS MOLECULARES
<ul style="list-style-type: none"> - Inestabilidad microsatelital - Pérdida del cromosoma 18q - Mutación del cromosoma TP53 - Inmunidad del tumor (infiltración linfocitaria)

7.7 Complicaciones

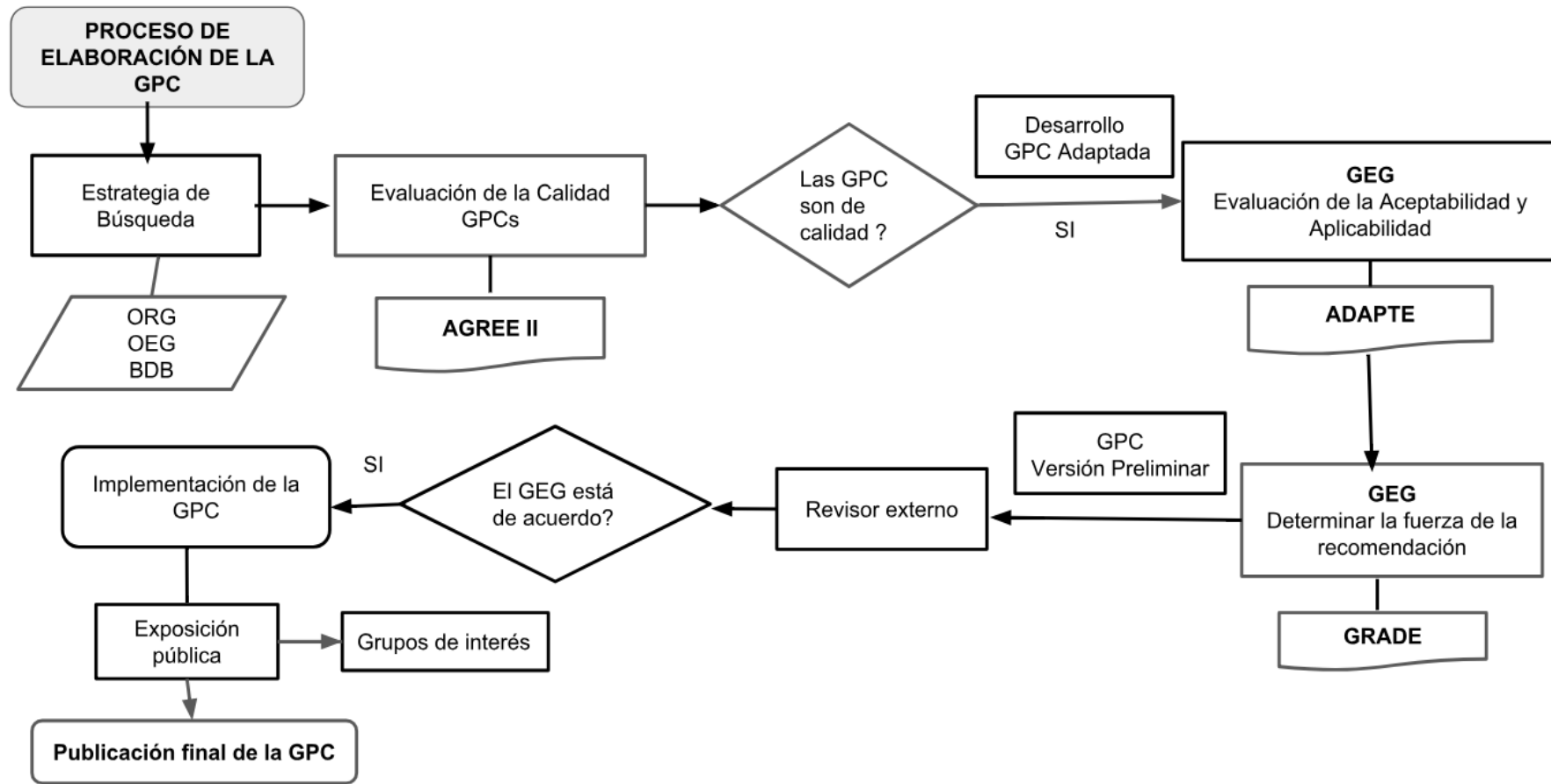
Las complicaciones a tener en consideración son las asociadas al tratamiento sistémico y/o local: radioterapia, cirugía así como las relacionadas a la historia natural de la enfermedad. Ver el acápite N° 7.8 de eventos adversos o colaterales.

7.8 Criterios de Referencia y Contrareferencia

Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutive por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud.

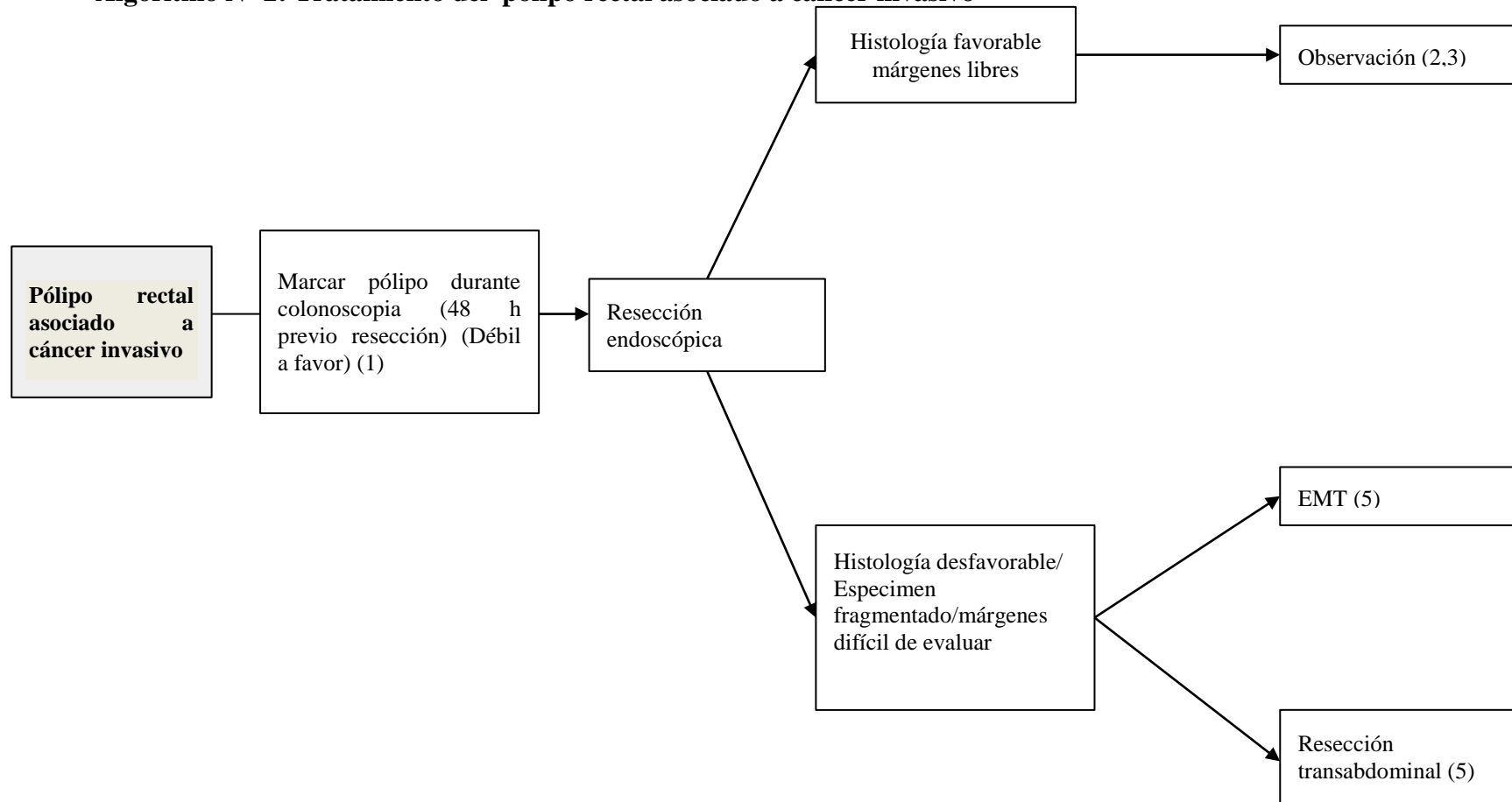
7.9 Algoritmos

Algoritmo N° 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - AUNA



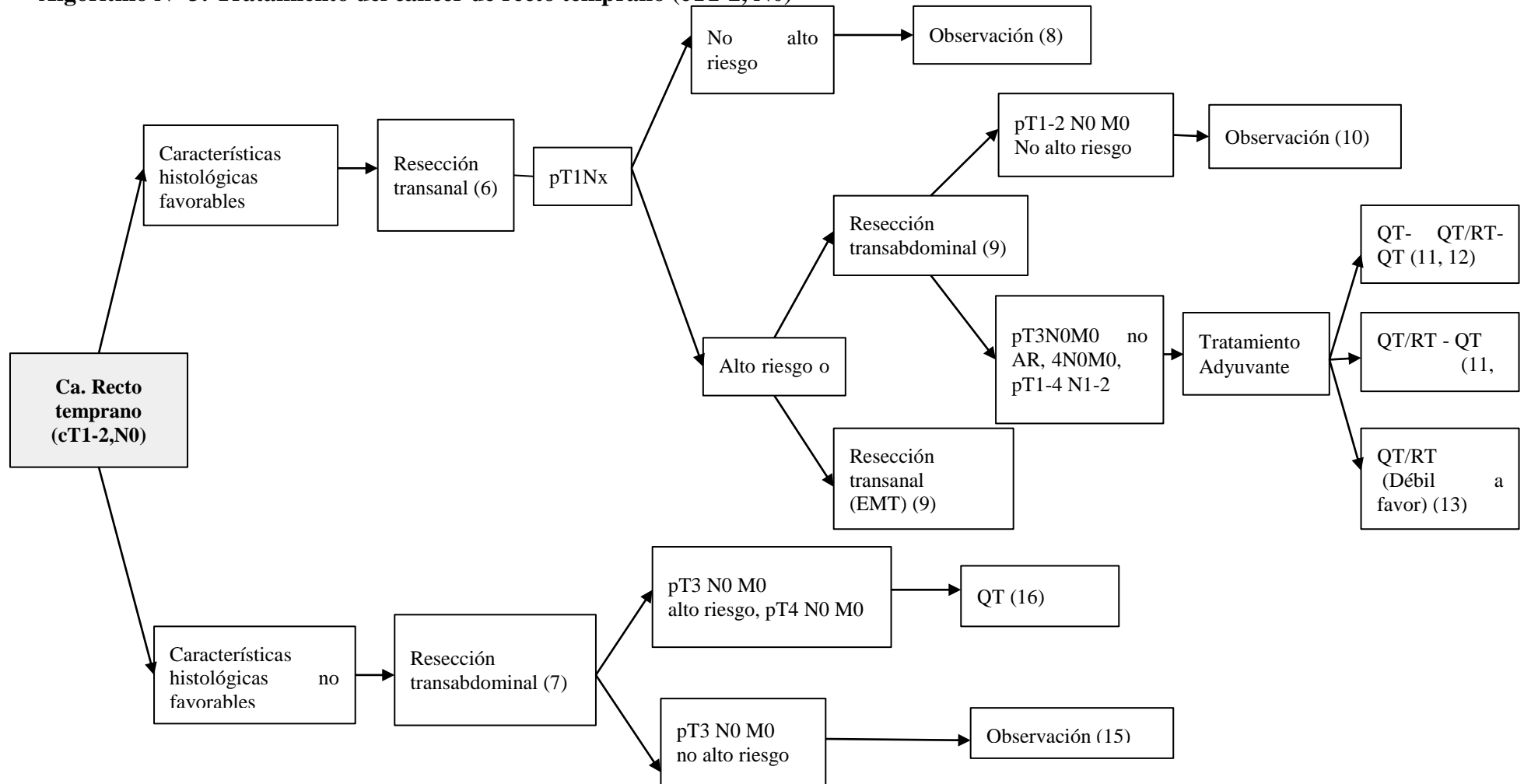
GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Algoritmo N° 2: Tratamiento del pólipo rectal asociado a cáncer invasivo



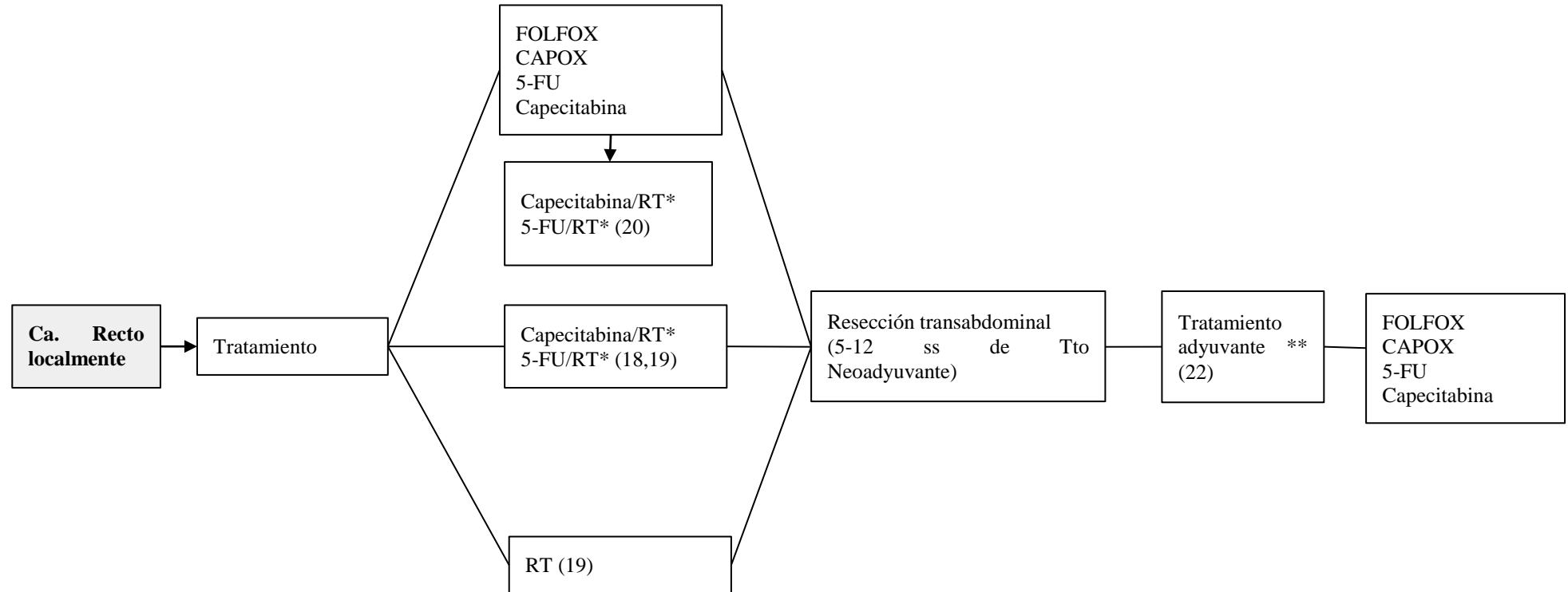
ETM: Escisión mesorrectal total. Características histológicas favorables: lesiones T1, grado histológico 1 ó 2, no invasión linfovascular y márgenes negativo. Características histológicas desfavorables: grado histológico 3 ó 4, invasión angiolinfática y/o margen de resección positivo. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.6, sección A (Ver páginas N° 34 - 36).

Algoritmo N° 3: Tratamiento del cáncer de recto temprano (cT1-2, N0)



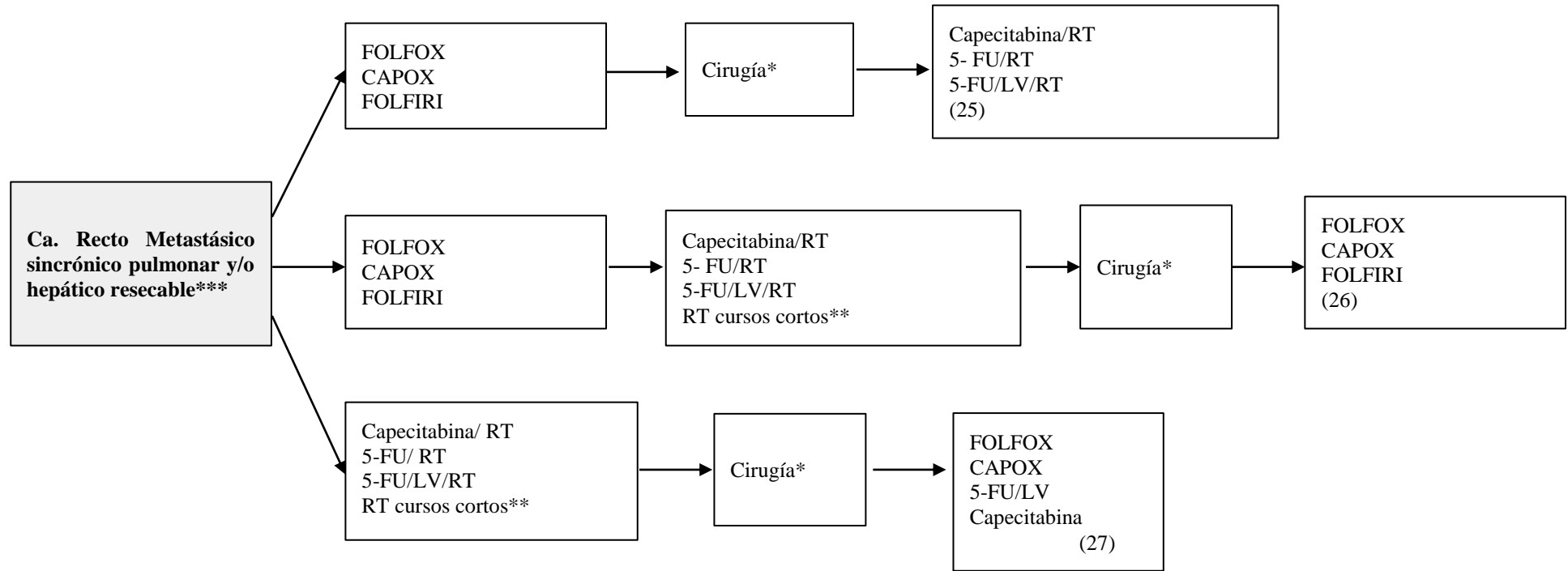
p: Patológico, AR: Alto riesgo, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, QT/RT: Quimiorradioterapia concurrente, EMT: Escisión mesorrectal total. Características histológicas de alto riesgo para compromiso ganglionar: margen de resección circunferencial positivo, infiltración linfovascular, pobre diferenciación e invasión en profundidad hasta el tercio inferior de la submucosa. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. **Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.6, sección B (Ver páginas N° 36 - 40).**

Algoritmo N° 4: Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (cT3-T4, N0, M0 o cT, N1-N2, M0)



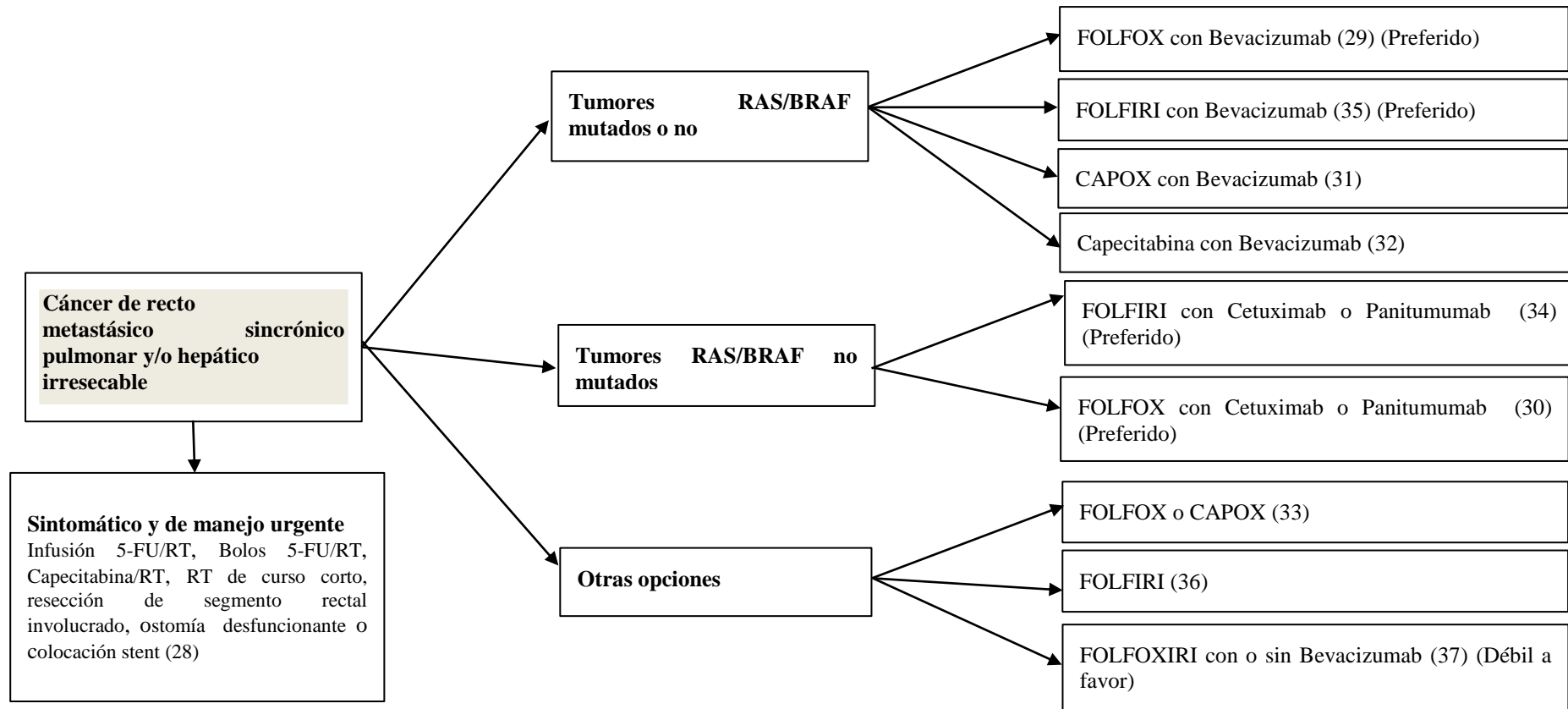
RT: Radioterapia, 5-FU: Fluorouracilo. *RT puede ser de curso corto o prolongado, no se recomienda RT de curso corto en tumores T4. ** El tratamiento adyuvante debe considerar un tiempo de 6 meses de tratamiento perioperatorio. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el **Apartado N° 7.6.6, sección C (Ver páginas N° 40 - 44)**.

Algoritmo N° 5: Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable



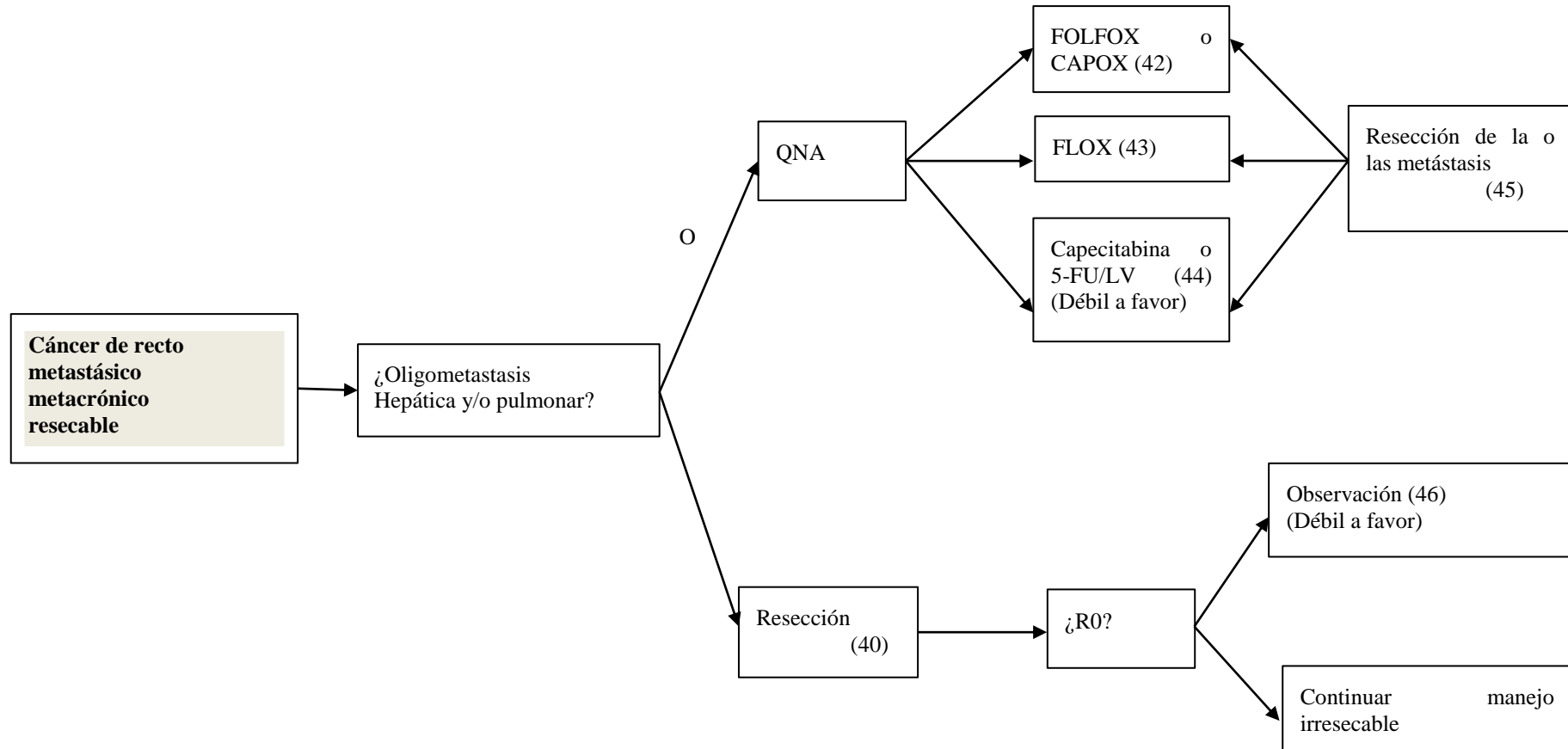
RT: Radioterapia, 5-FU: Fluorouracilo, LV: Leucovorina. *Resección del tumor rectal y de la metástasis con o sin terapia local. **RT puede ser de curso corto o prolongado, no se recomienda RT de curso corto en tumores T4. *** El tratamiento adyuvante debe considerar un tiempo de 6 meses de tratamiento perioperatorio. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el Apartado N° 7.6.6, sección D (Ver páginas N° 44 - 47).

Algoritmo N° 6: Tratamiento del cáncer de recto metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático irreseccable



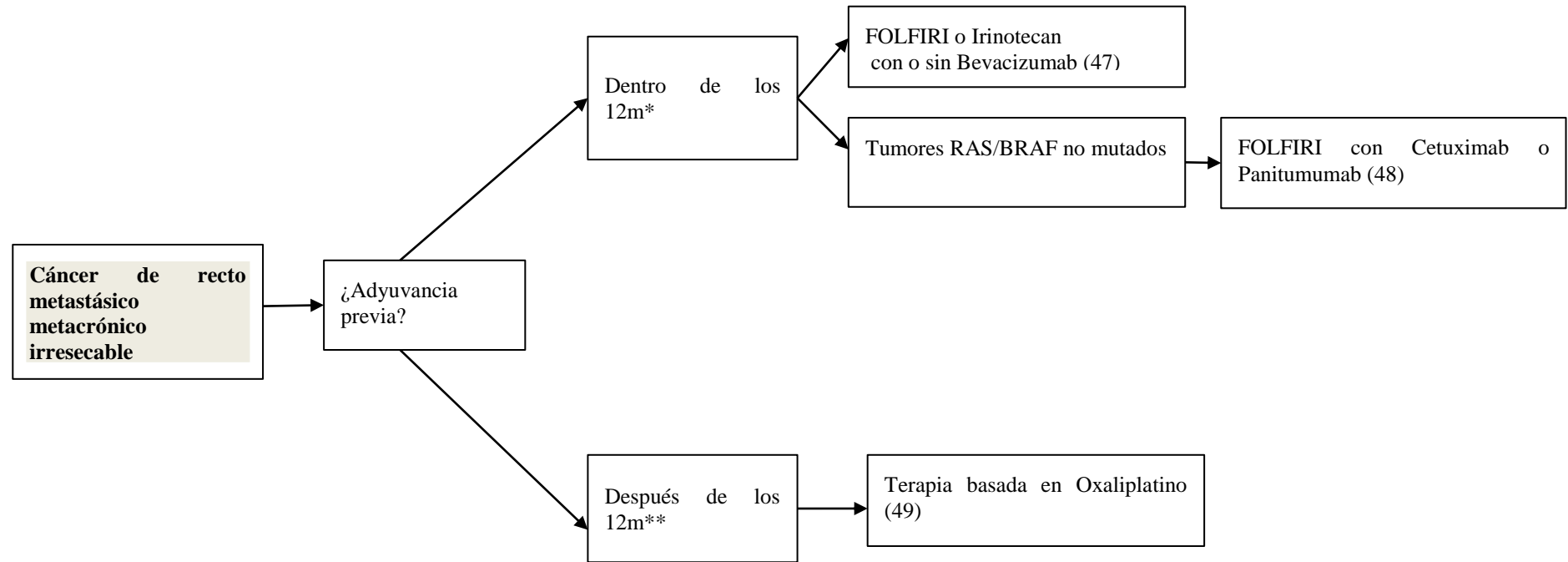
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el **Apartado N° 7.6.6, sección D (Ver páginas N° 47 - 54)**.

Algoritmo N° 7: Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico reseccable



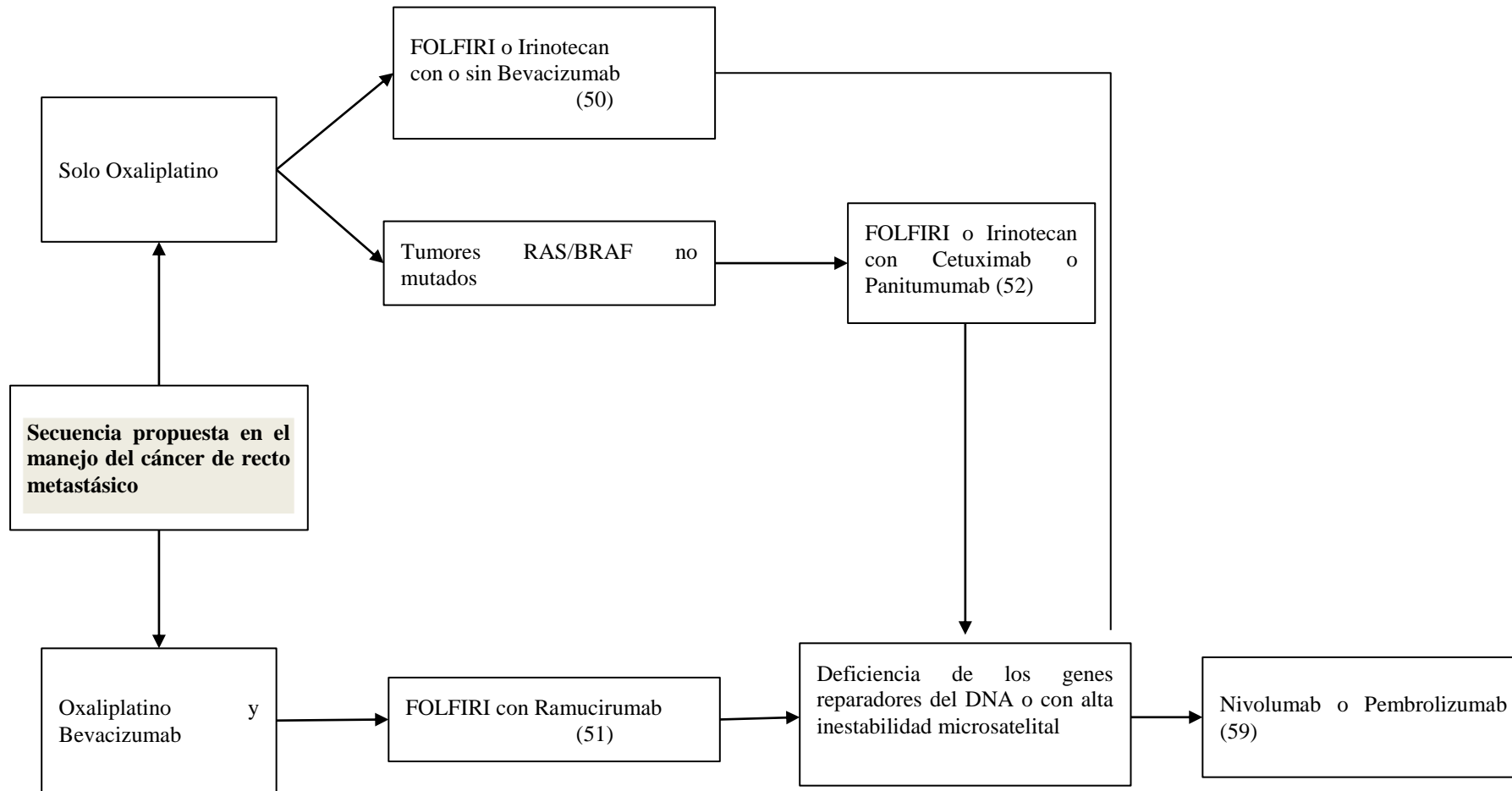
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el **Apartado N° 7.6.6, sección D (Ver páginas N° 54 - 57)**.

Algoritmo N° 8: Tratamiento del cáncer de recto metastásico metacrónico irresecable



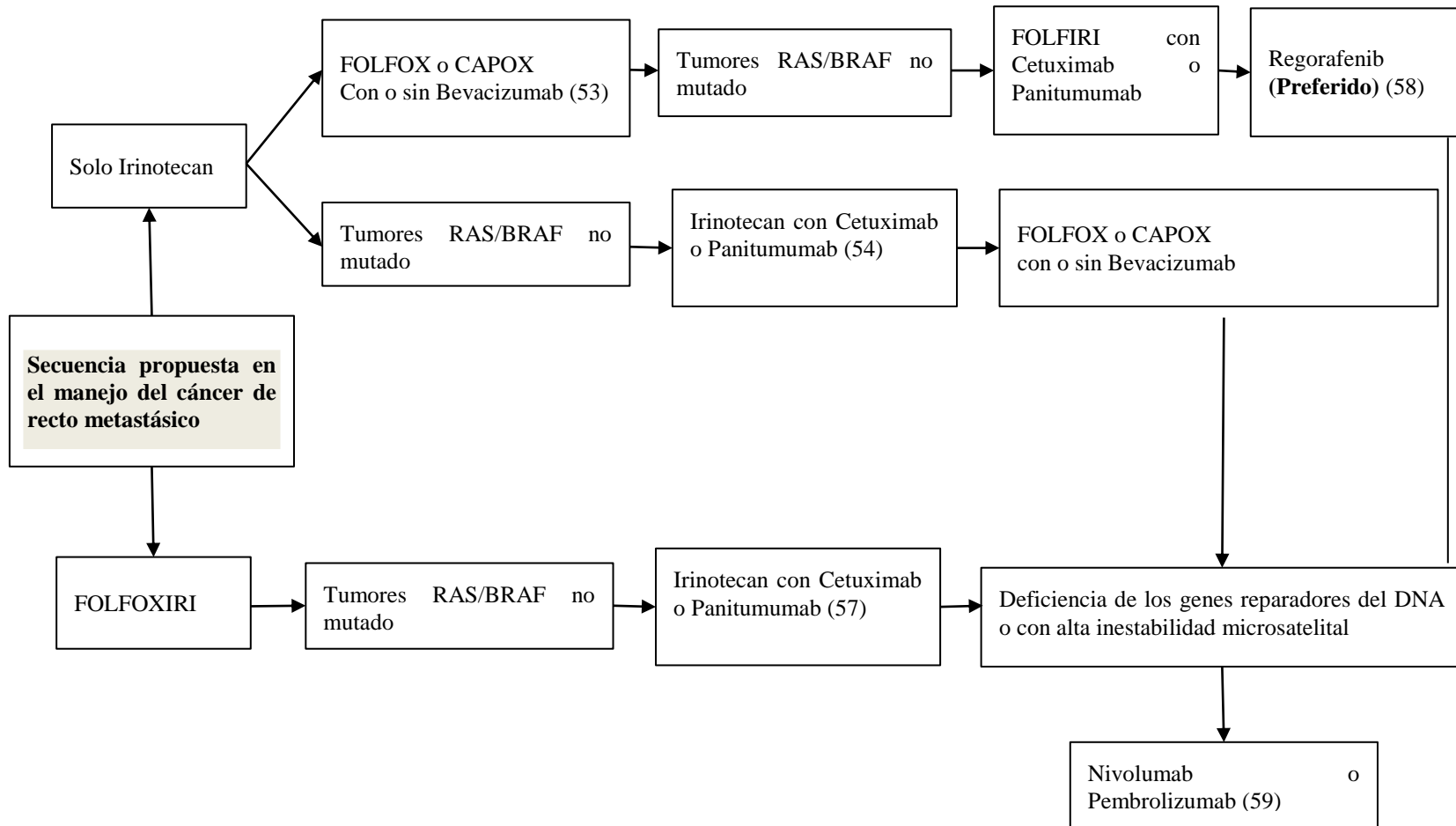
*Adyuvancia previa dentro de los 12 meses con FOLFOX o CAPOX. ** Adyuvancia previa después de los 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/LV, Capecitabina o sin quimioterapia previa. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. **Las recomendaciones se amplían en el Apartado N° 7.6.6, sección D (Ver páginas N° 57 - 58).**

Algoritmo N° 9: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de recto metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino



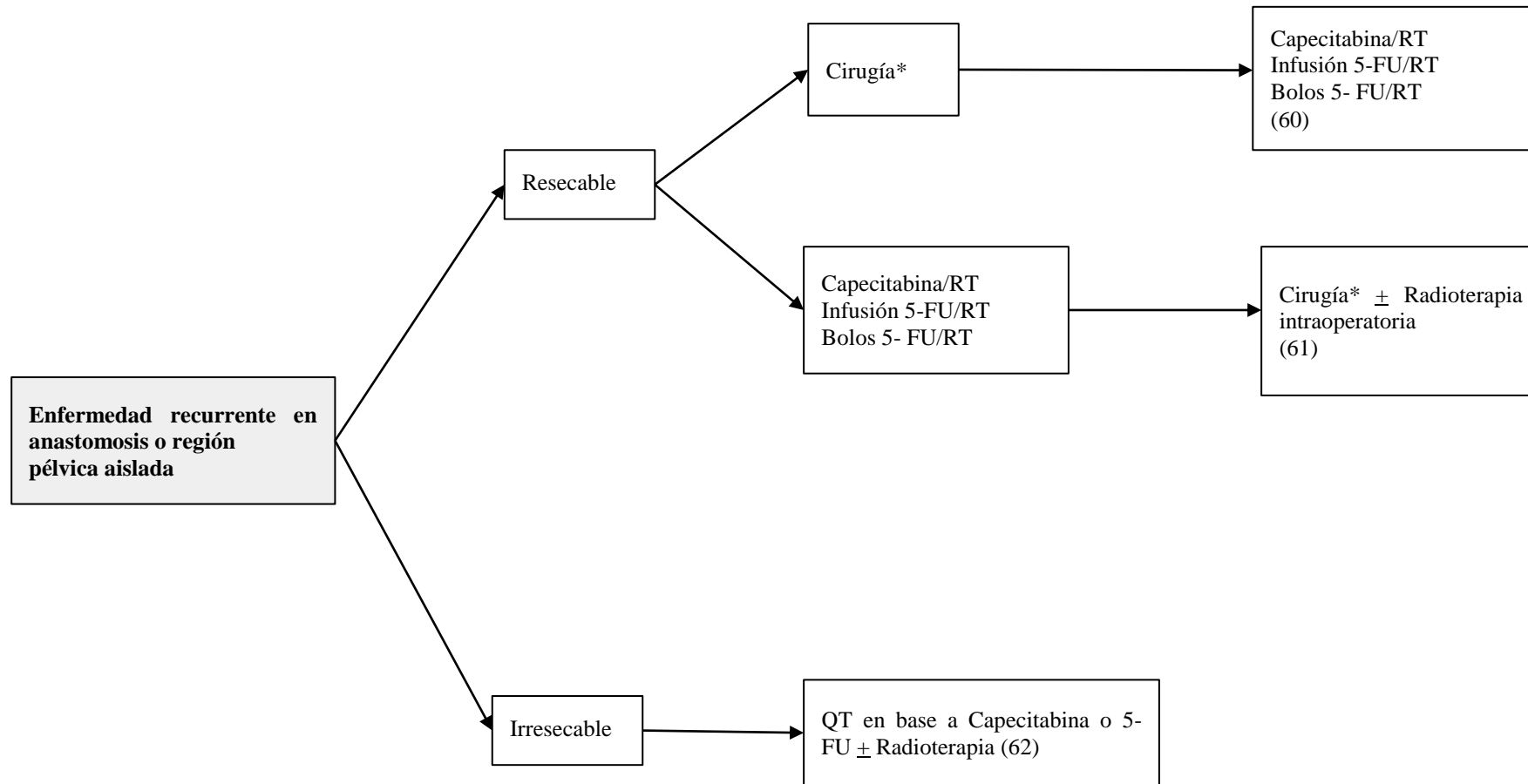
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el **Apartado N° 7.6.6, sección D** (Ver páginas N° 61 - 66).

Algoritmo N° 10: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de recto metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI.



* Si no toleran Irinotecan, utilizar Cetuximab o Panitumumab como monoterapia (**Débil a favor**). Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el **Apartado N° 7.6.6, sección D (Ver páginas N° 61 - 66)**.

Algoritmo N° 11: Enfermedad recurrente en anastomosis o región pélvica aislada



*Resección de la recurrencia. Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario y las preferencias institucionales serán denominadas como **Preferido**. En paréntesis se encuentra el número de recomendación según la tabla **Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**. Las recomendaciones se amplían en el **Apartado N° 7.6.6, sección D (Ver páginas N° 67 - 69)**.

VIII. ANEXOS
Anexo N° 1: Listado de GPC y/o consensos sobre cáncer de recto según búsqueda con términos MESH, organismos elaboradores y recopiladores

N°	Listado de GPC y/o consensos
1.	The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: an appeal to the American Joint Committee on Cancer. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls RJ. <i>Colorectal Dis.</i> 2017 Jan;19(1):8-15. doi: 10.1111/codi.13565. Review. Erratum in: Colorectal Dis. 2017 Mar;19(3):310.
2.	Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: time to change the guidelines. Bazarbashi S, Aljubran A, Alzahrani A. <i>Future Oncol.</i> 2016;12(8):1009-13. doi: 10.2217/fon-2015-0042. Epub 2016 Feb 10. Review. No abstract available.
3.	Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). Alam NN, White DA, Narang SK, Daniels IR, Smart NJ. <i>Colorectal Dis.</i> 2016 Feb;18(2):135-46. doi: 10.1111/codi.13215. Review.
4.	[Review for the NCCN clinical guideline in oncology of rectal cancer on surgical treatment from 2005 to 2015]. Liu Y, Yao H, Gao G. <i>Zhonghua Wai Ke Za Zhi.</i> 2015 Jan;53(1):68-71. Review. Chinese.
5.	Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much?. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, Yilmaz M, Falkmer U, Sorbye H. <i>Acta Oncol.</i> 2015 Apr;54(4):437-46. doi: 10.3109/0284186X.2014.993768. Epub 2015 Jan 19. Review.
6.	Adaptation of international guidelines for metastatic colorectal cancer: an asian consensus. Cheng AL, Li J, Vaid AK, Ma BB, Teh C, Ahn JB, Bello M, Charoentum C, Chen LT, de Lima Lopes G Jr, Ho GF, Kong HL, Lam KO, Liu TS, Park YS, Sriuranpong V, Sudoyo AW, Wang JY, Zhang J, Zhang SZ, Ciardiello F, Köhne CH, Shaw M, Kim TW. <i>Clin Colorectal Cancer.</i> 2014 Sep;13(3):145-55. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.004. Epub 2014 Jun 26.
7.	Regional and national guideline recommendations for digital ano-rectal examination as a means for anal cancer screening in HIV positive men who have sex with men: a systematic review. Ong JJ, Chen M, Grulich AE, Fairley CK. <i>BMC Cancer.</i> 2014 Aug 1;14:557. doi: 10.1186/1471-2407-14-557. Review.
8.	National and international guidelines for rectal cancer. Nielsen LB, Wille-Jørgensen P. <i>Colorectal Dis.</i> 2014 Nov;16(11):854-65. doi: 10.1111/codi.12678. Review.
9.	[Radiotherapy for elderly patient with rectal cancer: which benefit?]. Martinive P, Allepaert S, Vandaele D, Polus M, Coimbra C, Kohnen L, Collignon J, Lennerts E, Vanderick J, Coucke P. <i>Rev Med Liege.</i> 2014;69 Suppl 1:47-52. Review. French.
10.	EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rödel C, Gambacorta MA, Boelens PG, Aristei C, van de Velde CJ. <i>Radiother Oncol.</i> 2014 Jan;110(1):195-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.024. Epub 2013 Nov 25. Review.
11.	EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. Van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, Beets-Tan RG, van den Broek CB, Brown G, Van Cutsem E, Espin E, Haustermans K, Glimelius B, Iversen LH, van Krieken JH, Marijnen CA, Henning G, Gore-Booth J, Meldolesi E, Mroczkowski P, Nagtegaal I, Naredi P, Ortiz H, Pahlman L, Quirke P, Rödel C, Roth A, Rutten H, Schmoll HJ, Smith JJ, Tanis PJ, Taylor C, Wibe A, Wiggers T, Gambacorta MA, Aristei C, Valentini V. <i>Eur J Cancer.</i> 2014 Jan;50(1):1.e1-1.e34. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.048. Epub 2013 Oct 31.

12.	MIS in the management of colon and rectal cancer: consensus meeting of the Colorectal Cancer Association of Canada. Schlachta CM, Ashamalla S, Smith A; Members of the MIS in the Management of Colon and Rectal Cancer Consensus Group. Surg Endosc. 2013 Nov;27(11):3981-9. doi: 10.1007/s00464-013-3152-8. Epub 2013 Aug 31.
13.	[Multidisciplinary management of rectal cancer]. De Bari B, Bosset JF, Gérard JP, Maingon P, Valentini V. Cancer Radiother. 2012 Dec;16(8):711-20. doi: 10.1016/j.canrad.2012.10.007. Epub 2012 Nov 20. French.
14.	Current perspectives on preoperative integrated treatments for locally advanced rectal cancer: a review of agreement and controversies. Cellini F, Valentini V. Oncology (Williston Park). 2012 Aug;26(8):730-5, 741. Review.
15.	ACR Appropriateness Criteria: local excision in early-stage rectal cancer. Blackstock W, Russo SM, Suh WW, Cosman BC, Herman J, Mohiuddin M, Poggi MM, Regine WF, Saltz L, Small W Jr, Zook J, Konski AA. Curr Probl Cancer. 2010 May-Jun;34(3):193-200. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2010.04.005. Review.
16.	ACR Appropriateness Criteria: rectal cancer-metastatic disease at presentation. Herman J, Messersmith W, Suh WW, Blackstock W, Cosman BC, Mohiuddin M, Poggi MM, Regine WF, Saltz L, Small W Jr, Zook J, Konski AA. Curr Probl Cancer. 2010 May-Jun;34(3):201-10. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2010.04.006. Review.
17.	Multidisciplinary treatment of resectable rectal cancer. Ayala DN, Russo SM, Blackstock AW. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 Aug;3(4):383-94. doi: 10.1586/egh.09.33. Review.
18.	[The role of magnetic resonance imaging to select patients for preoperative treatment in rectal cancer]. Rödel C, Sauer R, Fietkau R. Strahlenther Onkol. 2009 Aug;185(8):488-92. doi: 10.1007/s00066-009-2043-3. Epub 2009 Aug 4. Review. German.
19.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network about Rectal Cancer (SIGN). (Agosto, 2016)
20.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Rectal Cancer. (Noviembre, 2011)
21.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 3.2017 (Marzo, 2017)

Anexo Nº 2: Listado de GPCs de cáncer de recto preseleccionadas.

Nº	Nombre de la GPC	Año de publicación	Fuente	País/Región
1.	The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: an appeal to the American Joint Committee on Cancer. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls RJ. <i>Colorectal Dis.</i> 2017 Jan;19(1):8-15. doi: 10.1111/codi.13565. Review. Erratum in: Colorectal Dis. 2017 Mar;19(3):310.	2017	The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland	Gran Bretaña e Irlanda
2.	Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: time to change the guidelines. Bazarbashi S, Aljubran A, Alzahrani A. <i>Future Oncol.</i> 2016;12(8):1009-13. doi: 10.2217/fon-2015-0042. Epub 2016 Feb 10. Review. No abstract available.	2016	Future Oncology	Arabia Saudita
3.	Systematic review of guidelines for the assessment and management of high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN II/III). Alam NN, White DA, Narang SK, Daniels IR, Smart NJ. <i>Colorectal Dis.</i> 2016 Feb;18(2):135-46. doi: 10.1111/codi.13215. Review.	2016	The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.	Gran Bretaña e Irlanda
4.	[Review for the NCCN clinical guideline in oncology of rectal cancer on surgical treatment from 2005 to 2015]. Liu Y, Yao H, Gao G. <i>Zhonghua Wai Ke Za Zhi.</i> 2015 Jan;53(1):68-71. Review. Chinese.	2015	NCCN	Estados Unidos
5.	Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer - why do treatment guidelines differ so much?. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, Yilmaz M, Falkmer U, Sorbye H. <i>Acta Oncol.</i> 2015 Apr;54(4):437-46. doi: 10.3109/0284186X.2014.993768. Epub 2015 Jan 19. Review.	2015	Acta Oncológica	Estados Unidos
6.	Adaptation of international guidelines for metastatic colorectal cancer: an asian consensus. Cheng AL, Li J, Vaid AK, Ma BB, Teh C, Ahn JB, Bello M, Charoentum C, Chen LT, de Lima Lopes G Jr, Ho GF, Kong HL, Lam KO, Liu TS, Park YS, Sriuranpong V, Sudoyo AW, Wang JY, Zhang J, Zhang SZ, Ciardiello F, Köhne CH, Shaw M, Kim TW. <i>Clin Colorectal Cancer.</i> 2014 Sep;13(3):145-55. doi: 10.1016/j.clcc.2014.06.004. Epub 2014 Jun 26.	2014	Elsevier	Asia
7.	Regional and national guideline recommendations for digital ano-rectal examination as a means for anal cancer screening in HIV positive men who have sex with men: a systematic review. Ong JJ, Chen M, Grulich AE, Fairley CK. <i>BMC Cancer.</i> 2014 Aug 1;14:557. doi: 10.1186/1471-2407-14-557. Review.	2014	Biomed Central BMC Cancer	Australia

8.	National and international guidelines for rectal cancer. Nielsen LB, Wille-Jørgensen P. Colorectal Dis. 2014 Nov;16(11):854-65. doi: 10.1111/codi.12678. Review.	2014	The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.	Gran Bretaña e Irlanda
9.	[Radiotherapy for elderly patient with rectal cancer: which benefit?] . Martinive P, Allepaert S, Vandaele D, Polus M, Coimbra C, Kohnen L, Collignon J, Lennerts E, Vanderick J, Coucke P. Rev Med Liege. 2014;69 Suppl 1:47-52. Review. French.	2014	Revue Médicale de Liège	Francia
10.	EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rödel C, Gambacorta MA, Boelens PG, Aristei C, van de Velde CJ. Radiother Oncol. 2014 Jan;110(1):195-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.10.024. Epub 2013 Nov 25. Review.	2014	EURECCA Consensus	Europa
11.	EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. Van de Velde CJ, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, Beets-Tan RG, van den Broek CB, Brown G, Van Cutsem E, Espin E, Haustermans K, Glimelius B, Iversen LH, van Krieken JH, Marijnen CA, Henning G, Gore-Booth J, Meldolesi E, Mroczkowski P, Nagtegaal I, Naredi P, Ortiz H, Pahlman L, Quirke P, Rödel C, Roth A, Rutten H, Schmoll HJ, Smith JJ, Tanis PJ, Taylor C, Wibe A, Wiggers T, Gambacorta MA, Aristei C, Valentini V. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(1):1.e1-1.e34. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.048. Epub 2013 Oct 31.	2014	EURECCA Consensus	Europa
12.	MIS in the management of colon and rectal cancer: consensus meeting of the Colorectal Cancer Association of Canada. Schlachta CM, Ashamalla S, Smith A; Members of the MIS in the Management of Colon and Rectal Cancer Consensus Group. Surg Endosc. 2013 Nov;27(11):3981-9. doi: 10.1007/s00464-013-3152-8. Epub 2013 Aug 31.	2013	Colorectal Cancer Association of Canada	Canadá
13.	[Multidisciplinary management of rectal cancer] . De Bari B, Bosset JF, Gérard JP, Maingon P, Valentini V. Cancer Radiother. 2012 Dec;16(8):711-20. doi: 10.1016/j.canrad.2012.10.007. Epub 2012 Nov 20. French.	2012	EURECCA-CC2/ ESTRO/NCCN/ESMO /ESSO	Francia
14.	Current perspectives on preoperative integrated treatments for locally advanced rectal cancer: a review of agreement and controversies. Cellini F, Valentini V. Oncology (Williston Park). 2012 Aug;26(8):730-5, 741. Review.	2012	Oncology	Estados Unidos
15.	ACR Appropriateness Criteria: local excision in early-stage rectal cancer. Blackstock W, Russo SM, Suh WW, Cosman BC, Herman J, Mohiuddin M, Poggi MM, Regine WF, Saltz L, Small W Jr, Zook J, Konski AA. Curr Probl Cancer. 2010 May-Jun;34(3):193-200. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2010.04.005. Review.	2010	Elsevier	Estados Unidos

16.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network about Rectal Cancer (SIGN). (Agosto, 2016)	2016	SIGN	Escocia
17.	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Rectal Cancer. (Noviembre, 2011)	2011	NICE	Reino Unido
18.	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Rectal Cancer. Version 3.2017 (Marzo, 2017)	2017	NCCN	Estados Unidos

Anexo N° 3: Recomendaciones observadas luego de aplicar ADAPTE

RECOMENDACIONES OBSERVADAS	RECOMENDACIÓN FINAL
<p>Se sugiere, marcar el sitio del PRi al momento de la colonoscopia o dentro de las 2 semanas del acto quirúrgico, si el cirujano lo considera necesario. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la redacción. En pacientes con pólipo rectal asociado a cáncer invasivo, se sugiere marcar durante la colonoscopia el sitio del pólipo 48 horas antes del acto quirúrgico como parte del abordaje del recto medio. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En un paciente con un pólipo pediculado asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, no se recomienda una resección quirúrgica adicional solo observar. (Categoría 2A, NCCN)(Nivel 4/Grado C, SIGN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con pólipo pediculado asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 4, SIGN)</p> <p>Los expertos recomiendan la observación en este escenario siempre y cuando se realice un examen físico cada 3 a 6 meses y RNM pélvica durante el seguimiento para valorar el compromiso ganglionar.</p>
<p>En un paciente con un pólipo sésil asociado a cáncer invasivo (PSi) de histología favorable, completamente resecado endoscópicamente y márgenes libres; son opciones válidas recomendadas observar (Categoría 2A, NCCN) o realizar técnicas quirúrgicas (escisión transanal o resección trans abdominal)(Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación y se separan las recomendaciones debido a la fuerza de la recomendación: En pacientes con pólipo sésil T1 asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente, con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)</p>

	<p>Los expertos recomiendan la observación como fuerte a favor debido al impacto negativo en la calidad de vida del manejo quirúrgico. Además consideran que se debe realizar un examen físico cada 3 a 6 meses y RNM pélvica durante el seguimiento para valorar el compromiso ganglionar si se opta por observación.</p> <p>En pacientes con pólipo sésil T1 asociado a cáncer invasivo completamente reseado endoscópicamente, con características histológicas favorables y márgenes libres, se sugiere optar por manejo quirúrgico (escisión transanal o resección transabdominal). (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En pacientes con pólipo rectal asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difícil de evaluar y/o histología desfavorable, se recomienda realizar técnicas quirúrgicas como escisión transanal o resección transabdominal. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la redacción. En pacientes con pólipo rectal asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difícil de evaluar o características histológicas desfavorables, se recomienda escisión total del mesorrecto por vía transanal o resección transabdominal. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto cT1-2,N0, se recomienda escisión transanal o resección transabdominal (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación y se separan las recomendaciones: 6. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 con características histológicas favorables, se recomienda escisión total del mesorrecto por vía transanal. (Categoría 2A, NCCN) 7. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sin características histológicas favorables, se recomienda resección transabdominal. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX sin características patológicas de alto riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se mantiene la recomendación.</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX y características de alto riesgo o pT2Nx se recomienda resección transabdominal. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la redacción. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx, se recomienda resección transabdominal o escisión total del mesorrecto por vía transanal. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX y factores de alto riesgo o pT2Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT1-2,N0,M0 se recomienda observación (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT1-2,N0,M0 sin características patológicas de alto riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)</p>

	<p>Los expertos recomendaron que la observación en los pacientes con pT1-2, N0, M0 solo se puede ofrecer a los pacientes sin características de alto riesgo. De tener una característica de alto riesgo se recomienda tratamiento adyuvante.</p>
<p>En todo paciente con Cáncer de Recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3-4,N0,M0 ó pT1-4,N1-2, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX (preferido) o CAPOX (preferido) o 5-FU/leucovorina o capecitabina, luego de capecitabina/RT (preferido) o infusión 5-FU/RT (preferido) o bolos 5-FU/Leucovorina/RT, seguido de FOLFOX (preferido) o CAPOX (preferido) o 5-FU/leucovorina o capecitabina (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX y características patológicas de alto riesgo o pT2,Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido), 5-FU/Leucovorina (5-FU/LV) o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT (preferido), infusión 5-FU/RT (preferido) o bolos de 5-FU/LV/RT y continuar con FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido), 5-FU/LV o Capecitabina. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3-4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, se recomienda infusión 5-FU/RT (preferido) o Capecitabina/RT (preferido) o bolos 5-FU/Leucovorina/RT, seguido de FOLFOX (preferido) o CAPOX (preferido) o 5-FU/Leucovorina o Capecitabina (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a escisión transanal con pT1,NX y características patológicas de alto riesgo o pT2Nx que posteriormente se sometió a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con características patológicas de alto riesgo, pT4,N0,M0 o pT1-4,N1-2, se recomienda tratamiento adyuvante en base a infusión de 5-FU/RT (preferido), Capecitabina/RT (preferido) o bolos de 5-FU/LV/RT, seguido de FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido), 5-FU/LV o Capecitabina. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3-4,N0,M0 se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 sin otros factores de riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3-4,N0,M0, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX (preferido) o CAPOX (preferido) o 5-FU/Leucovorina o Capecitabina (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido) o 5-FU/LV o Capecitabina. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>Los tumores cT3-4 N0 M0 o cualquier T,N1-N2,M0 o localmente irresecables o médicamente inoperables pueden recibir quimiorradioterapia neoadyuvante con 5-FU bolos/leucovorina/RT de curso prolongado o RT de curso corto. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cualquier T,N1-N2,M0, se recomienda quimiorradioterapia neoadyuvante con bolos de 5-FU/LV asociado a RT de curso prolongado (en pacientes no aptos a infusión de 5-FU o Capecitabina) o RT de curso</p>

	corto (no recomendado en tumores cT4). (Categoría 2A, NCCN)
En todo paciente con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cualquier T,N1-N2,M0, se recomienda quimioterapia neoadyuvante con FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido), 5-FU/LV o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT (preferido), Infusión de 5-FU/RT (preferido) o bolos de 5-FU/LV/RT. (Categoría 2A, NCCN)	Se mantiene la recomendación. En pacientes con cáncer de recto cT3-4,N0,M0 o cualquier T,N1-N2,M0, se recomienda quimioterapia neoadyuvante con FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido), 5-FU/LV o Capecitabina seguido de Capecitabina/RT (preferido), infusión de 5-FU/RT (preferido) o bolos de 5-FU/LV/RT. (Categoría 2A, NCCN)
En pacientes con cáncer de recto y metástasis sincrónicas reseccables, se sugiere la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con uso de agentes biológicos. (Categoría 2B, NCCN)	Se mantiene la recomendación.
En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónicas irresecables aptos para terapia sistémica intensa, se recomienda FOLFOX o CAPOX ± Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 4, SIGN)(Recomendación, NICE)	Se mantiene la recomendación.
En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónicas irresecables aptos para terapia sistémica intensa, se sugiere FOLFOXIRI ± Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Se mantiene la recomendación. En el extenso se colocó el grupo de pacientes que más se benefician de esta combinación.
En cáncer de recto con metástasis sincrónica irresecables aptos para terapia sistémica intensa se sugiere 5-FU/LV ± Bevacizumab como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Se unificó y modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónicas irresecables aptos para terapia sistémica intensa, se sugiere infusión de 5-FU/LV o Capecitabina ± Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)
En cáncer de recto con metástasis sincrónica irresecables aptos para terapia sistémica intensa se recomienda Capecitabina ± Bevacizumab como opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Se eliminó la palabra intensa, ya que pacientes aptos para terapia sistémica intensa se benefician más de quimioterapia en dupleta o tripleta.
En pacientes con cáncer de recto con metástasis sincrónicas irresecables que reciben terapia sistémica no intensa y no mejoran su estado funcional, se recomienda soporte médico. (Categoría 2A, NCCN)	Se mantiene la recomendación.

<p>En todo paciente con cáncer de recto con Metástasis metacrónica resecable con o sin exposición previa a quimioterapia, se recomienda resección y/o terapia local en oligometastasis hepática y/o pulmonar (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica resecable con o sin exposición previa a quimioterapia, se recomienda resección solo en oligometastasis hepática y/o pulmonar. (Categoría 2A, NCCN)</p> <p>Se borró el término terapia local, ya que no se realiza en la institución, así también, los expertos solo recomiendan la resección de las metástasis sin tratamiento neoadyuvante previo, solo si se trata de enfermedad oligometastásica.</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto con Metástasis metacrónica operada y expuestos a oxaliplatino previamente, se recomienda observación (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica operada que hayan presentado recurrencia de enfermedad posterior al año de finalizado el tratamiento adyuvante con Oxaliplatino, se sugiere observación. (Categoría 2A, NCCN)</p>
<p>En pacientes con metástasis metacrónica resecable con o sin quimioterapia previa, tras quimioterapia neoadyuvante, se recomienda resección y/o terapia local (Categoría 2A, NCCN).</p>	<p>Se modifica la recomendación. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica resecable luego del tratamiento sistémico neoadyuvante, se recomienda resección de la metástasis. (Categoría 2A, NCCN)</p> <p>Se elimina la terapia local, ya que no se realiza en la institución.</p>
<p>En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable con exposición previa a Oxaliplatino, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan ± Ramucirumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se mantiene la recomendación.</p>
<p>En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, se sugiere monoterapia con Cetuximab o Panitumumab en pacientes KRAS/NRAS WT que no toleren Irinotecan. (Categoría 3, NCCN)</p>	<p>Se mantiene la recomendación. Un estudio retrospectivo con 31 pacientes, reportó su experiencia con Panitumumab monodroga en pacientes con CCRm KRAS WT que habían progresado a una terapia basada en fluoropirimidinas y no eran candidatos o se rehusaban a quimioterapia de segunda línea, usualmente Irinotecan. La mediana de SLP fue de 3.4 meses (IC 95%, 2.4 - 4.4 meses) y la mediana de supervivencia global fue de 11.4 meses (IC 95%, 1.2 - 21.6). 10 (32.3%) pacientes lograron respuesta parcial según RECIST y control de enfermedad (RO + EE) en 15 pacientes (48.4%)(2). El reporte (3) de un centro oncológico japonés, evidenció la eficacia de Cetuximab como monodroga en pacientes con CCRm refractario. Se obtuvo una tasa de control de enfermedad del 38%, una mediana de TP de 9.8 semanas (IC 95%, 7.2 - 12.4) y una mediana de SG de 49.4 semanas (IC 95%, 30.1 - 68.8). Los resultados del presente estudio de un solo centro demostraron que la monoterapia con Cetuximab es beneficiosa para el tratamiento de</p>

	pacientes refractarios a la quimioterapia con CCRm con un nivel aceptable de seguridad y efectos secundarios manejables.
En todo paciente con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino e Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab, se recomienda tercera línea con Regorafenib como una opción de tratamiento. (Categoría 2A, NCCN)	Se modificó la recomendación. En pacientes con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable con exposición previa a Irinotecan con o sin quimioterapia basada en Oxaliplatino + terapia biológica, se recomienda Regorafenib como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)

RECOMENDACIONES ELIMINADAS	RECOMENDACIÓN FINAL
En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a FOLFOXIRI e Irinotecan - Cetuximab/Panitumumab o Regorafenib, se recomienda tercera línea con Trifluridina - Tipiracel como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) .	Se eliminó la recomendación Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.
En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a FOLFOXIRI, se recomienda segunda línea con Trifluridina - Tipiracel como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) .	Se eliminó la recomendación. Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.
En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan, Oxaliplatino, Regorafenib o Trifluridina + Tipiracel, se recomienda participar en un ensayo clínico o terapia de soporte.	Se eliminó la recomendación. Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.
En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan, Oxaliplatino y Regorafenib, se recomienda Trifluridina + Tipiracel (Categoría 2A, NCCN) .	Se eliminó la recomendación. Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.
En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Irinotecan y FOLFOX o CAPOX + Bevacizumab, se recomienda tercera línea con Trifluridina + Tipiracel. (Categoría 2A, NCCN) .	Se eliminó la recomendación. Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.
En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, se recomienda tercera línea con Trifluridina + Tipiracel como opción de manejo. (categoría 2A, NCCN) .	Se eliminó la recomendación. Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.

<p>En pacientes con cáncer de recto metastásico con exposición previa a Oxaliplatino pueden recibir en segunda línea Ziv-aflibercept como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN).</p>	<p>Se eliminó la recomendación. Trifluridina - Tipiracel no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina esta indicación.</p>
<p>En todo paciente con cáncer de recto con metástasis metacrónica irresecable y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, se recomienda tratamiento sistémico con FOLFIRI o Irinotecan asociado a Bevacizumab, Ziv-aflibercept o Ramucirumab. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>Se eliminó la recomendación. Ziv-aflibercept no cuenta con comercialización ni registro sanitario en el Perú. Se elimina la recomendación sobre este fármaco.</p>
<p>Una opción válida en instituciones con experiencia en infusión arterial hepática es la administración de 5 FU/Leucovorina como terapia adyuvante. (Categoría 2B, NCCN)</p>	<p>Se eliminó la recomendación No se cuenta con el procedimiento de infusión arterial intrahepática.</p>
<p>En cáncer de recto con metástasis sincrónica irresecable, se recomienda tratamiento con 5-FU/Leucovorina/Oxaliplatino o Capecitabina/Oxaliplatino o 5-FU/Leucovorina/Irinotecan como opciones de tratamiento preferidos en pacientes con buen estado funcional. (Recomendación A, SIGN).</p>	<p>Se eliminó la recomendación.</p>
<p>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</p> <p><u>Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 May;16(5):499–508.</u></p> <p><u>Van Hellemond IEG, Creemers GJ, van Warmerdam LJC, de Jong FA, Koornstra RHT. Panitumumab monotherapy as a second-line treatment in metastasised colorectal cancer: a single centre experience. Clin Oncol . 2014 Mar;26(3):135–41.</u></p> <p><u>Mekata E, Endo Y, Sonoda H, Shimizu T, Kawai Y, Umeda T, et al. Cetuximab as salvage monotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A single-center report. Oncol Lett. 2013 Oct;6(4):1011–4.</u></p>	

Anexo N° 4: Encuesta simple a los grupos de interés**Estimado (a) Médico:**

Oncosalud - Auna está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?.

¿Qué probabilidades hay de que recomiende la guía a un colega?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

Anexo N° 5: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones
INDICADOR N° 1

Nombre del indicador	Indicación de observación en pacientes con CR pT3 N0 M0 sin otros factores de riesgo
Recomendación N° 14	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 sin otros factores de riesgo, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 sin otros factores de riesgo en observación.}}{\text{Pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0}} \times 100$
Evidencia	No tenemos estudios concluyentes del beneficio del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de recto medio e inferior EC II patológico luego de ser sometidos a cirugía. Sin embargo una opción para estos según las guías de la NCCN es la observación. La guía respalda esta opción de manejo debido a las altas tasas de sobrevida libre de enfermedad encontradas en pacientes con cáncer de colon EC II de bajo riesgo que recibieron tratamiento adyuvante vs. los que no recibieron (81.4 - 82.7% vs. 79.3%) (227),(228). Los expertos recomiendan que la observación es una opción de manejo, siempre y cuando el paciente sea sometido a un seguimiento estricto.
Población	Todos los pacientes dadas de alta en el periodo de estudio con diagnóstico de cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 sin otros factores de riesgo.
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica.
Comentario	Si se realiza la indicación de observación en el paciente, pero al final recibe tratamiento, se considera que no cumple criterio.
NA: No aplica	

INDICADOR N° 2

Nombre del indicador	Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0
Recomendación N° 15	En pacientes con cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0, se recomienda tratamiento adyuvante en base a FOLFOX (preferido), CAPOX (preferido) o 5-FU/LV o Capecitabina. (Categoría 2A, NCCN)
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0 que recibieron tratamiento adyuvante.}}{\text{Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0}} \times 100$

	Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0
Evidencia	El papel de la terapia adyuvante en cáncer colorrectal EC II sigue siendo controvertida, sin embargo una alternativa en estos pacientes con cáncer de recto que fueron sometidos a resección transabdominal con pT3-4,N0 es la quimioterapia adyuvante en base a fluoropirimidinas (FP) durante 6 meses que se asocia con una mejor supervivencia. Estudios posteriores probaron la no inferioridad de las alternativas de FP orales y el beneficio de la poliquimioterapia basada en FP confirmó que la capecitabina es equivalente a infusión de 5-Fluorouracilo (5-FU) y que la adición de Oxaliplatino a la terapia de FP intravenosa u oral es superior a la monoterapia con FP sola. <u>(139,229),(230)</u>
Población	Todos los pacientes dados de alta en el periodo de estudio con diagnóstico de cáncer de recto cT1-2,N0 sometido a resección transabdominal con pT3,N0,M0 con otras características patológicas de alto riesgo o pT4,N0,M0.
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica Informe de anatomía patológica
Comentario	Si se realiza la indicación pero no se efectiviza el tratamiento adyuvante, se considera que no cumple criterio.

Anexo N° 6: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Recto

Miembros	Función
1. Dra. Mariana Serrano C.	Coordinador logístico
2. Dra. Paola Montenegro B.	Colaborador experto - Oncología
3. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia
4. Dr. Eduardo Payet M.	Colaborador experto - Cirugía Oncológica Abdominal.

Anexo N° 7: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC

Pregunta N° 1:	¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

Pregunta N° 2:	¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
Sustento científico para el tratamiento.	(8/31) 26%
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	(13/31) 42%
Los efectos adversos de los tratamientos.	(3/31) 9%
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	(13/31) 23%

Pregunta N° 3:	¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?
- Recomendaciones puntuales	
- Información sobre medidas preventivas	
- Recomendaciones sobre cuidado post operatorio	
- Definir los tipos de coberturas	

Anexo N° 8: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.

 GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE RECTO
 ONCOSALUD - AUNA

 Nombre del revisor externo/a: **Dr. Christian Caglevic M.**
A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si información a los padres, tutores y familiares es adecuada, útil y suficiente.

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional y a los padres, tutores o familiares es correcto y claro.

Revisión externa (ponga una X en la respuesta escogida):

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial, siendo 1 menos aplicable y 10 muy aplicable.

1	2	3	4	5	6	7	8 X	9	10
---	---	---	---	---	---	---	-----	---	----

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

Gran trabajo, excelente

COMENTARIOS POR ÁREAS:

1. Introducción.

Sin comentarios

2. Alcance y objetivos.

Sin comentarios

3. Metodología.

Sugiero algunas correlaciones con NICE

4. Tema: Tratamiento del pólipo rectal asociado a cáncer invasivo.

Sin comentarios

5. Tema: Tratamiento del cáncer de recto temprano.

Sin comentarios

6. Tema: Tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado

Sin comentarios

7. Tema: Tratamiento del cáncer de recto metastásico.

Mencionada en metodología

Además envió sugerencias por email para vuestra guía

Dr. Christian Caglevic M.
18/Marzo/2018

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
2. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
3. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
4. [No title] [Internet]. [cited 2017 Oct 16]. Available from: <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/fismed/pr118.pdf>
5. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
6. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
7. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv22–40.
8. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):583–96.
9. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759–67.
10. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2449–60.
11. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2059–72.
12. Kanthan R, Senger J-L, Kanthan SC. Molecular Events in Primary and Metastatic Colorectal Carcinoma: A Review. *Patholog Res Int*. 2012;2012:1–14.
13. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;27(9):1423–31.
14. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359(6392):235–7.
15. Wang J-Y, Wang Y-H, Jao S-W, Lu C-Y, Kuo C-H, Hu H-M, et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene. *Oncol Rep*. 2006 Dec;16(6):1245–52.
16. Green DR, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*. 2009 Apr 30;458(7242):1127–30.
17. Park DY, Sakamoto H, Kirley SD, Ogino S, Kawasaki T, Kwon E, et al. The Cables gene on chromosome 18q is silenced by promoter hypermethylation and allelic loss in human colorectal cancer. *Am J Pathol*. 2007 Nov;171(5):1509–19.
18. Shiou S-R, Singh AB, Moorthy K, Datta PK, Washington MK, Beauchamp RD, et al. Smad4 Regulates Claudin-1 Expression in a Transforming Growth Factor-Independent Manner in Colon Cancer Cells. *Cancer Res*. 2007;67(4):1571–9.
19. Boland CR, Richard Boland C, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073–87.e3.
20. Gryfe R. Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics. *Surg Clin North Am*. 2006 Aug;86(4):787–817.
21. Nardon E, Glavač D, Benhattar J, Groenen PJTA, Höfler G, Höfler H, et al. A Multicenter Study to Validate the Reproducibility of MSI Testing With a Panel of 5 Quasimonomorphic Mononucleotide Repeats. *Diagn Mol Pathol*. 2010;19(4):236–42.
22. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn*. 2008 Jan;10(1):13–27.
23. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, Lardon F, Vermorken JB. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist*. 2010 Jun 28;15(7):699–731.

24. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0.
25. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2017 Jul 14]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
26. [No title] [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
27. Website [Internet]. [cited 2018 May 9]. Available from: . ISSN 1022-5129."><http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292014000200002&lng=es&nrm=iso>. ISSN 1022-5129.
28. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep;60(5):277–300.
29. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2061–8.
30. Fontham ETH. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Third Edition: Edited by David Schottenfeld and Joseph F. Fraumeni, Jr. *Am J Epidemiol*. 2008;168(4):469–469.
31. Thune I, Lund E. Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. *Br J Cancer*. 1996 May;73(9):1134–40.
32. Miles L. The new WCRF/AICR report – Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Nutr Bull*. 2008;33(1):26–32.
33. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Amer Inst for Cancer Research*; 2007. 517 p.
34. Juarranz Sanz M, Soriano Llorca T, Calle Purón ME, Martínez Hernández D, González Navarro A, Domínguez Rojas V. Influencia de la dieta en la aparición del cáncer colorrectal en una población de Madrid. *Rev Ordem Med*. 2004;204(7):355–61.
35. Seclén S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. *Revista Medica Herediana*. 2015;26(1):3.
36. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):832–45.
37. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–8.
38. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1871–7.
39. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer*. 2010 Jun 29;103(1):120–6.
40. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1576–85.
41. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):1911–21; quiz 1922.
42. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6(2):164–79.
43. Miles LM. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective - the WCRF/AICR second report. *Nutr Bull*. 2005;30(2):168–72.
44. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):172–82.
45. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2406–14.
46. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1599–600.
47. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and

- colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2765–78.
48. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
 49. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152–8.
 50. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):2970–9.
 51. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012 Feb;22(2):292–8.
 52. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*. 2012 Mar 1;175(5):441–50.
 53. Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Dec 18;105(24):1907–11.
 54. Vainio H, Morgan G, Kleihues P. An international evaluation of the cancer-preventive potential of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Sep;6(9):749–53.
 55. Dulai PS, Singh S, Marquez E, Khera R, Prokop LJ, Limburg PJ, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2016 Dec 5;355:i6188.
 56. Burt M.D RW, Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med*. 1995;46(1):371–9.
 57. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*. 2003 Feb 27;348(9):791–9.
 58. Boparai KS, Keller JJ, van Eeden S, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, Dekker E, et al. T2077 Hyperplastic Polyps and Sessile Serrated Adenomas As a Phenotypic Expression of MYH-Associated Polyposis (MAP). *Gastroenterology*. 2008;134(4):A – 614.
 59. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011 Jul;60(7):950–7.
 60. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, Mathews JD, Hopper JL, Drouet Y, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):326–31.
 61. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992 Mar 5;326(10):658–62.
 62. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):35–42.
 63. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):877–85.
 64. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell JA, Haug PJ, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med*. 2011 May;13(5):385–91.
 65. Ekblom A. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *Biomed Pharmacother*. 1991;45(9):423.
 66. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol*. 2011 Jan;46 Suppl 1:1–5.
 67. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 5;156(11):757–66, W – 260.
 68. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, et al. Secondary

- colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2552–8.
69. Barkin JS. Increased Risk of Rectal Cancer After Prostate Radiation: A Population-Based Study. *Yearbook of Medicine*. 2006;2006:407–9.
 70. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer*. 2016;122(8):1254–60.
 71. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67–73.
 72. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J*. 2011 Autumn;15(4):30–8.
 73. Rao CV, Yamada HY. Genomic instability and colon carcinogenesis: from the perspective of genes. *Front Oncol*. 2013 May 21;3:130.
 74. Bonnington SN, Rutter MD. Surveillance of colonic polyps: Are we getting it right? *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 14;22(6):1925–34.
 75. Koo S, Neilson LJ, Von Wagner C, Rees CJ. The NHS Bowel Cancer Screening Program: current perspectives on strategies for improvement. *Risk Manag Healthc Policy*. 2017 Dec 4;10:177–87.
 76. 5. Historia Natural [Internet]. [cited 2018 May 15]. Available from: <http://www.biocancer.com/journal/362/5-historia-natural>
 77. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*. 1985;89(1):102–8.
 78. Busch E, Rodriguez-Bigas M, Mamounas E, Barcos M, Petrelli NJ. Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Surg Oncol*. 1994 May;1(3):222–8.
 79. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1027–35.
 80. Rafaelsen SR, Sørensen T, Jakobsen A, Bisgaard C, Lindebjerg J. Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(4):440–6.
 81. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):96–102.
 82. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5):556–60.
 83. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014 Aug 8;9(8):e103910.
 84. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007 Dec;57(12):595–9.
 85. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313–27.
 86. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJG. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jul;31(4):569–71.
 87. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):4022–30.
 88. Meng W-J, Wang Z-Q, Zhou Z-G. Clinical value of routine preoperative chest computed tomography in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1291–2.
 89. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management. *Radiographics*. 2000;20(2):419–30.

90. Lamah M, Darke M.S. S. Value of Routine Computed Tomography in the Preoperative Assessment of Abdominal Aneurysm Replacement. *World J Surg.* 1999;23(10):1076–80.
91. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Nov;207(5):984–95.
92. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003 May;227(2):371–7.
93. Shin R, Jeong S-Y, Yoo HY, Park KJ, Heo SC, Kang GH, et al. Depth of Mesorectal Extension Has Prognostic Significance in Patients With T3 Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(12):1220–8.
94. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2011 Jul;21(3):169–77.
95. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2014 May;259(5):861–72.
96. Vikram R, Iyer RB. PET/CT imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of colorectal cancer. *Cancer Imaging.* 2008 Oct 4;8 Spec No A:S46–51.
97. Furukawa H. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(7):1007–11.
98. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2014 Aug 15;4(5):471–82.
99. Vining DJ. Rectal imaging and cancer. *Semin Surg Oncol.* 1998;15(2):72–7.
100. Kantorová I, Lipská L, Bělohávek O, Visokai V, Trubač M, Schneiderová M. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med.* 2003 Nov;44(11):1784–8.
101. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology.* 1998;206(3):755–60.
102. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(6):759–67.
103. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer.* 2001 May;37(7):862–9.
104. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–9.
105. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Mar;130(3):318–24.
106. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(2):272–9.
107. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, Buta M, Lavery IC, Fazio VW, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(11):3398–406.
108. Kim HJ, Jo JS, Lee SY, Kim CH, Kim YJ, Kim HR. Low Lymph Node Retrieval After Preoperative Chemoradiation for Rectal Cancer is Associated with Improved Prognosis in Patients with a Good Tumor Response. *Ann Surg Oncol.* 2014;22(6):2075–81.
109. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1998;41(7):839–45.
110. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al.

- Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):157–63.
111. Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg*. 2012;204(6):843–8.
 112. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Feb 1;61(2):426–31.
 113. Wichmann MW, Müller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg*. 2002 Feb;137(2):206–10.
 114. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM, Pathology Review Committee, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):350–7.
 115. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):327–34.
 116. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 2003 Nov;84(3):127–31.
 117. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis*. 2006 Nov;8(9):800–7.
 118. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov 1;63(3):745–52.
 119. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):303–12.
 120. Hwang MR, Park JW, Park S, Yoon H, Kim DY, Chang HJ, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1345–51.
 121. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and Clinical Impact of Sterilized Disease and Minimal Residual Disease After Preoperative Radiochemotherapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(10):1851–7.
 122. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8688–96.
 123. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141–6.
 124. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of Patients with High-Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503–7.
 125. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):50–4.
 126. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology*. 2007 Aug;51(2):141–9.
 127. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol*. 2007;20(8):843–55.
 128. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today*. 1997;27(7):617–22.
 129. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol*. 2007 Feb;127(2):287–94.

130. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):245–53.
131. Freeman HJ. Long-term follow-up of patients with malignant pedunculated colon polyps after colonoscopic polypectomy. *Can J Gastroenterol*. 2013 Jan;27(1):20–4.
132. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):328–36.
133. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993 Sep;25(7):455–61.
134. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–6.
135. Devitt B, Philip J, McLachlan S-A. Team dynamics, decision making, and attitudes toward multidisciplinary cancer meetings: health professionals' perspectives. *J Oncol Pract*. 2010 Nov;6(6):e17–20.
136. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5):505–13.
137. Lindsetmo R-O. Surgical treatment for rectal cancer: An international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*. 2008;14(21):3281.
138. Lindsetmo R-O, Joh Y-G, Delaney C-P. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 7;14(21):3281–9.
139. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 10;25(8):1014–20.
140. You YN, Nancy You Y, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the Increasing Rate of Local Excision for Stage I Rectal Cancer in the United States Justified? *Ann Surg*. 2007;245(5):726–33.
141. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, Colquhoun PH, Ott MC. Local Resection Compared With Radical Resection in the Treatment of T1N0M0 Rectal Adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(1):122–40.
142. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Gonen M, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009 Apr;52(4):577–82.
143. Sajid MS, Farag S, Leung P, Sains P, Miles WFA, Baig MK. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;16(1):2–14.
144. Lu J-Y, Lin G-L, Qiu H-Z, Xiao Y, Wu B, Zhou J-L. Comparison of Transanal Endoscopic Microsurgery and Total Mesorectal Excision in the Treatment of T1 Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 27;10(10):e0141427.
145. Salinas HM, Dursun A, Klos CL, Shellito P, Sylla P, Berger D, et al. Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg*. 2011 May;146(5):540–3.
146. Chang AJBA, Nahas CSR, Araujo SEA, Nahas SC, Marques CFS, Kiss DR, et al. Early rectal cancer: local excision or radical surgery? *J Surg Educ*. 2008 Jan;65(1):67–72.
147. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum*. 2013 May;56(5):535–50.
148. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1537–46.
149. Smart CJ, Korsgen S, Hill J, Speake D, Levy B, Steward M, et al. Multicentre study of short-course radiotherapy and transanal endoscopic microsurgery for early rectal cancer. *Br J Surg*. 2016 Jul;103(8):1069–75.
150. Nano M, Ferronato M, Solej M, D'Amico S. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Tumori*. 2006 Nov;92(6):469–73.
151. Madbouly KM, Remzi FH, Erkek BA, Senagore AJ, Baeslach CM, Khandwala F, et al.

- Recurrence after transanal excision of T1 rectal cancer: should we be concerned? *Dis Colon Rectum*. 2005 Apr;48(4):711–9; discussion 719–21.
152. Christoforidis D, Cho H-M, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg*. 2009 May;249(5):776–82.
 153. Tsai BM, Finne CO, Nordenstam JF, Christoforidis D, Madoff RD, Mellgren A. Transanal endoscopic microsurgery resection of rectal tumors: outcomes and recommendations. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):16–23.
 154. de Graaf EJ, Burger JWA, van Ijsseldijk ALA, Tetteroo GWM, Dawson I, Hop WCJ. Transanal endoscopic microsurgery is superior to transanal excision of rectal adenomas. *Colorectal Dis*. 2011 Jul;13(7):762–7.
 155. Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2008 Jan;10(1):3–15; discussion 15–6.
 156. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg*. 1995 Aug;82(8):1031–3.
 157. Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. Lymph node metastases detected in the mesorectum distal to carcinoma of the rectum by the clearing method: justification of total mesorectal excision. *J Am Coll Surg*. 1997 Jun;184(6):584–8.
 158. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg*. 1999 Sep;86(9):1164–70.
 159. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM, van Krieken JHJM, Quirke P. Low Rectal Cancer: A Call for a Change of Approach in Abdominoperineal Resection. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9257–64.
 160. Maurer CA, Renzulli P, Kull C, Käser SA, Mazzucchelli L, Ulrich A, et al. The impact of the introduction of total mesorectal excision on local recurrence rate and survival in rectal cancer: long-term results. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul;18(7):1899–906.
 161. Araujo SE, Crawshaw B, Mendes CR, Delaney CP. Transanal total mesorectal excision: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *Tech Coloproctol*. 2015 Feb;19(2):69–82.
 162. Tuech J-J, Karoui M, Lelong B, De Chaisemartin C, Bridoux V, Manceau G, et al. A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):228–33.
 163. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, et al. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg*. 2017 Jul;266(1):111–7.
 164. Denost Q, Adam J-P, Rullier A, Buscail E, Laurent C, Rullier E. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. *Ann Surg*. 2014 Dec;260(6):993–9.
 165. Muratore A, Mellano A, Marsanic P, De Simone M. Transanal total mesorectal excision (taTME) for cancer located in the lower rectum: Short- and mid-term results. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):478–83.
 166. Simillis C, Hompes R, Penna M, Rasheed S, Tekkis PP. A systematic review of transanal total mesorectal excision: is this the future of rectal cancer surgery? *Colorectal Dis*. 2016;18(1):19–36.
 167. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative Adjuvant Chemotherapy or BCG for Colon Cancer: Results From NSABP Protocol C-011. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1988;80(1):30–6.
 168. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol*. 1993 Oct;11(10):1879–87.
 169. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 1993;306(6880):752–5.

170. Jonker DJ, Spithoff K, Maroun J. Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer after Complete Resection: An Updated Practice Guideline. *Clin Oncol.* 2011;23(5):314–22.
171. Gramont A de, de Gramont A. Adjuvant Therapy of Stage II and III Colon Cancer. *Semin Oncol.* 2005;32:11–4.
172. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):247–57.
173. Goodwin R, Asmis T. Overview of Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(04):251–6.
174. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Mar 22;371(9617):1007–16.
175. Cervantes A, Macarulla T, Martinelli E, Rodriguez-Braun E, Ciardiello F, Stroh C, et al. Correlation of KRAS status (wild type [wt] vs. mutant [mt]) with efficacy to first-line cetuximab in a study of cetuximab single agent followed by cetuximab FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2008;26(15_suppl):4129–4129.
176. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, et al. PTEN Expression and KRAS Mutations on Primary Tumors and Metastases in the Prediction of Benefit From Cetuximab Plus Irinotecan for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2622–9.
177. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, Arena S, Saletti P, et al. Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5705–12.
178. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008 Jan;13(1):51–64.
179. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jan;12(1):165–92, xi.
180. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):759–66.
181. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012 Nov 7;4:283–301.
182. Aloia TA, Vauthey J-N, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):460–6; discussion 466–7.
183. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2009 Jun;197(6):728–36.
184. Lee W-S, Yun SH, Chun H-K, Lee W-Y, Yun H-R, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2006;22(6):699–704.
185. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):572–9.
186. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, DeMatteo R, Fong Y, Gönen M, et al. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in Patients with Concurrent Extrahepatic Disease: Results in 127 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2138–46.
187. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in the Presence of Extrahepatic Disease. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(9):2411–21.
188. Hong SP, Kim TI. Colorectal stenting: an advanced approach to malignant colorectal obstruction. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):16020–8.
189. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk

- factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2011 Oct;74(4):858–68.
190. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 20;30(3):263–7.
 191. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Sep;15(9):2426–32.
 192. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):4011–9.
 193. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol.* 2015 Dec;25(12):3438–54.
 194. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes--A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology.* 2016 Feb;278(2):601–11.
 195. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology.* 2012 Dec;265(3):958–68.
 196. Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, et al. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Oct 8;10(10):e0139940.
 197. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy after Resection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2039–48.
 198. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology.* 2006 Sep;20(10):1161–76, 1179; discussion 1179–80, 1185–6.
 199. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol.* 2015 Sep;24(3):162–71.
 200. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):267–74.
 201. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013 Feb 1;11(2):153–60.
 202. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012 Apr;32(4):1387–95.
 203. Martin RCG 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer.* 2015 Oct 15;121(20):3649–58.
 204. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):793–8.
 205. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010 Jul 27;103(3):324–31.
 206. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, et al.

- 90Y Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study. *J Nucl Med.* 2016 May;57(5):665–71.
207. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer.* 2011 Sep 1;117(17):4060–9.
208. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, Valeriani M, De Sanctis V, Osti MF. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Mar;16(1):58–64.
209. Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer.* 2005;92(10):1819–24.
210. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2007 Jan;6(5):348–56.
211. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3687–94.
212. Benson AB 3rd, Geschwind J-F, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer.* 2013 Oct;49(15):3122–30.
213. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg.* 2009;197(6):737–9.
214. Zafar A, Mustafa M, Chapman M. Colorectal polyps: when should we tattoo? *Surg Endosc.* 2012;26(11):3264–6.
215. Arteaga-González I, Martín-Malagón A, López-Tomassetti Fernández EM, Arranz-Durán J, Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, et al. The Use of Preoperative Endoscopic Tattooing in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery for Endoscopically Advanced Tumors: A Prospective Comparative Clinical Study. *World J Surg.* 2006;30(4):605–11.
216. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology.* 1986 Aug;91(2):419–27.
217. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology.* 1995 Jun;108(6):1657–65.
218. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Carey WD, Fazio VW. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology.* 1995 Dec;109(6):1801–7.
219. Ramirez M, Schierling S, Papaconstantinou HT, Thomas JS. Management of the malignant polyp. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008 Nov;21(4):286–90.
220. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Bräutigam T, et al. Is Endoscopic Polypectomy an Adequate Therapy for Malignant Colorectal Adenomas? Presentation of 114 Patients and Review of the Literature. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(11):1789–97.
221. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Aug;127(2):385–94.
222. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim S-B, Choi HS, Jeong S-Y. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum.* 2009 Mar;52(3):438–45.
223. Choi JY, Jung S-A, Shim K-N, Cho WY, Keum B, Byeon J-S, et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci.* 2015 Apr;30(4):398–406.
224. Park K-J, Choi H-J, Roh M-S, Kwon H-C, Kim C. Intensity of Tumor Budding and Its Prognostic Implications in Invasive Colon Carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(8):1597–602.

225. Rogers AC E al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Sep 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599041>
226. García-Aguilar J, Hernández de Anda E, Rothenberger DA, Finne CO, Madoff RD. Endorectal ultrasound in the management of patients with malignant rectal polyps. *Dis Colon Rectum*. 2005 May;48(5):910–6; discussion 916–7.
227. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A, et al. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1380–8.
228. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer*. 1994;73(11):2716–20.
229. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O'Connell PR, Winter DC. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015 Feb;58(2):254–61.
230. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, Colquhoun PH, Ott MC. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jan;58(1):122–40.
231. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):200–6.
232. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul;51(58):998–1000.
233. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer*. 1988;61(7):1408–16.
234. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep;44(9):1345–61.
235. Kim T-W, Lee J-H, Lee J-H, Ahn J-H, Kang Y-K, Lee K-H, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in Stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):1025–31.
236. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(4):291–7.
237. Sasaki T, Ito Y, Ohue M, Kanemitsu Y, Kobatake T, Ito M, et al. Postoperative Chemoradiotherapy After Local Resection for High-Risk T1 to T2 Low Rectal Cancer: Results of a Single-Arm, Multi-Institutional, Phase II Clinical Trial. *Dis Colon Rectum*. 2017 Sep;60(9):914–21.
238. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2020–9.
239. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol*. 2015 Jan;54(1):5–16.
240. Neuman HB, Park J, Weiser MR. Randomized Clinical Trials in Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2010;19(1):183–204.
241. Iqbal A, George TJ. Randomized Clinical Trials in Colon and Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(4):689–704.
242. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JIL, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum*. 2008 Jan;51(1):10–9; discussion 19–20.
243. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SME, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4633–40.
244. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol*. 2006 Dec;33(6 Suppl 11):S70–4.
245. Gunderson LL E al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in

- adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067027>
246. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong S-Y, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):368–73.
 247. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11):djv248.
 248. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3542–7.
 249. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994 Aug 25;331(8):502–7.
 250. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. Phase II, Randomized Study of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Surgery and Adjuvant Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPOX) Compared With Induction CAPOX Followed by Concomitant Chemoradiotherapy and Surgery in Magnetic Resonance Imaging–Defined, Locally Advanced Rectal Cancer: Grupo Cáncer de Recto 3 Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):859–65.
 251. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1722–8.
 252. Marechal R, Vos B, Polus M, Delaunoy T, Peeters M, Demetter P, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol.* 2011;23(6):1525–30.
 253. Nogué M, Salud A, Vicente P, Arriví A, Roca JM, Losa F, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist.* 2011 Apr 5;16(5):614–20.
 254. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009 Mar 7;373(9666):811–20.
 255. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact of Short-Course Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer on Patients' Quality of Life: Data From the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4233–9.
 256. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575–82.
 257. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery ± a fluoropyrimidine and surgery a fluoropyrimidine ± oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(6):713–23.
 258. Wolmark N. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(5):388–96.
 259. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 Jun 8;305(22):2335–42.
 260. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis.

- Eur J Cancer. 2010 Apr;46(6):1049–55.
261. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343–51.
 262. Hong YS, Nam B-H, Kim K-P, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1245–53.
 263. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):979–89.
 264. García-Albéniz X, Gallego R, Hofheinz RD, Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Bombí JA, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 14;20(42):15820–9.
 265. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114–23.
 266. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2006;14(2):766–70.
 267. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol*. 2005 Dec;32(6 Suppl 9):S118–22.
 268. Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, Wolff BG, Chua HK, Harmsen S, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. *J Gastrointest Surg*. 2011 Sep;15(9):1583–8.
 269. Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Feb;26(2):191–9.
 270. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg*. 2013 Apr;216(4):707–16; discussion 716–8.
 271. Lam VWT, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB*. 2014 Feb;16(2):101–8.
 272. Yoon HI, Koom WS, Kim TH, Ahn JB, Jung M, Kim TI, et al. Upfront Systemic Chemotherapy and Short-Course Radiotherapy with Delayed Surgery for Locally Advanced Rectal Cancer with Distant Metastases: Outcomes, Compliance, and Favorable Prognostic Factors. *PLoS One*. 2016 Aug 18;11(8):e0161475.
 273. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010 Nov;14(11):1691–700.
 274. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):2038–48.
 275. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3939–45.
 276. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2391–4.
 277. Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep [Internet]*. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/or.2012.1740>
 278. Wang Z-M, Chen Y-Y, Chen F-F, Wang S-Y, Xiong B. Peri-operative chemotherapy for

- patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1197–203.
279. Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20(13):4312–21.
 280. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB*. 2016 Jun;18(6):485–93.
 281. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1208–15.
 282. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5320–1.
 283. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):173–80.
 284. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):601–11.
 285. Shin SJ, Yoon HI, Kim NK, Lee KY, Min BS, Ahn JB, et al. Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases. *Radiat Oncol*. 2011 Aug 24;6:99.
 286. Butte JM, Gonen M, Ding P, Goodman KA, Allen PJ, Nash GM, et al. Patterns of failure in patients with early onset (synchronous) resectable liver metastases from rectal cancer. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5414–23.
 287. Fossum CC, Alabbad JY, Romak LB, Hallemeier CL, Haddock MG, Huebner M, et al. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally-advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Aug;8(4):650–8.
 288. Huh JW, Kim HC, Park HC, Choi DH, Park JO, Park YS, et al. Is Chemoradiotherapy Beneficial for Stage IV Rectal Cancer? *Oncology*. 2015 Mar 11;89(1):14–22.
 289. [No title] [Internet]. [cited 2017 Oct 13]. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3570
 290. De Ceglie A, Filiberti R, Baron TH, Ceppi M, Conio M. A meta-analysis of endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer obstruction. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Nov;88(2):387–403.
 291. Liang T-W, Sun Y, Wei Y-C, Yang D-X. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: a self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis. *Surg Today*. 2013;44(1):22–33.
 292. Zhao X-D, Cai B-B, Cao R-S, Shi R-H. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 7;19(33):5565–74.
 293. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3223–8.
 294. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1201–7.
 295. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2017;317(23):2392.
 296. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line

- treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1346–55.
297. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663–71.
 298. Yokomizo H, Yoshimatsu K, Otani T, Osawa G, Nakayama M, Matsumoto A, et al. Practical use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPEOX) with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer that cannot expect conversion therapy. *Hepatogastroenterology*. 2013 Nov;60(128):1911–5.
 299. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1077–85.
 300. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938–47.
 301. Satram-Hoang S, Lee L, Yu S, Guduru SR, Gunuganti AR, Reyes C, et al. Comparative effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2013 Mar;44(1):79–88.
 302. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408–17.
 303. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065–75.
 304. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, Pietrantonio F, Battaglin F, Mennitto A, et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2016 Aug;21(8):988–94.
 305. Bécouarn Y, Cany L, Pulido M, Beyssac R, Texereau P, Le Morvan V, et al. FOLFIRI ® and Bevacizumab in first-line treatment for colorectal cancer patients: safety, efficacy and genetic polymorphisms. *BMC Res Notes*. 2014 Apr 23;7(1):260.
 306. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4866–75.
 307. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(7):e170278.
 308. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2040–8.
 309. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Colorectal Meta-analysis Collaboration*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001545.
 310. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23–30.
 311. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2938–47.
 312. Braun MS, Seymour MT. Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011 Jan;3(1):43–52.
 313. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Cancer Resection: A Consensus Update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1865–71.

314. Nava HR, Pagana TJ. Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer*. 1982;49(5):1043–7.
315. Unger SW, Wanebo HJ. Colonoscopy: an essential monitoring technique after resection of colorectal cancer. *Am J Surg*. 1983 Jan;145(1):71–6.
316. Vauthey JN, Rousseau DL. Liver imaging: A surgeon's perspective. *Clin Liver Dis*. 2002;6(1):271–95.
317. Jeong S, Heo JS, Park JY, Choi DW, Choi SH. Surgical resection of synchronous and metachronous lung and liver metastases of colorectal cancers. *Ann Surg Treat Res*. 2017 Feb;92(2):82–9.
318. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):125–35.
319. van de Velde CJH, Aristei C, Boelens PG, Beets-Tan RGH, Blomqvist L, Borrás JM, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(13):2784–90.
320. Surgical resection including peri-operative chemotherapy (adjuvant and neoadjuvant). *Eur J Cancer Suppl*. 2003 Sep 1;1(6):181–7.
321. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1830–5.
322. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008 Apr 25;8:120.
323. Díez-Fernández R, Salinas Hernández P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico. *Farm Hosp*. 2006;30(6):359–69.
324. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1755–62.
325. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 28;7:CD008398.
326. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3766–75.
327. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7125–34.
328. Sastre J, Massuti B, Tabernero JM, Chaves M, Reina JJ, Aparicio J, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol*. 2005;23(16_suppl):3524–3524.
329. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4983–90.
330. Park S, Kang BW, Lee SJ, Yoon S, Chae YS, Kim JG, et al. Clinical significance of systemic chemotherapy after curative resection of metachronous pulmonary metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Jul;80(1):187–93.
331. Mann CD, Neal CP, Metcalfe MS, Pattenden CJ, Dennison AR, Berry DP. Clinical Risk Score predicts yield of staging laparoscopy in patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007 Jul;94(7):855–9.
332. Meriggi F, Bertocchi P, Zaniboni A. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *World J Gastrointest Surg*. 2013 May 27;5(5):138–45.
333. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2016 Nov;95(46):e5221.
334. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al.

- EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2311–9.
335. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4706–13.
 336. Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V, Beeke C, Karapetis CS, Jain K, et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol.* 2013 Feb;36(1):49–52.
 337. Costa TG, Felismino TC, de Azevedo Boente L, Mello CL. REOX: Effectiveness evaluation of re-exposure to oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(4_suppl):764–764.
 338. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15;22(2):229–37.
 339. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne P-L, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):1032–44.
 340. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FLG, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):135–42.
 341. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):143–52.
 342. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1209–14.
 343. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer.* 1999 Sep;35(9):1343–7.
 344. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1670–6.
 345. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006 Mar 27;94(6):798–805.
 346. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2006–12.
 347. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer.* 1999 Sep;35(9):1338–42.
 348. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist.* 2014 Nov;19(11):1156–68.
 349. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with

- oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol.* 2013 Mar;30(1):486.
350. Roqué i Figuls M, Figuls MR i., Solà I, Martin-Richard M, López J-J, Cosp XB. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009.
 351. Kuramochi H, Ando M, Itabashi M, Nakajima G, Kawakami K, Hamano M, et al. Phase II study of bevacizumab and irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Mar;79(3):579–85.
 352. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):499–508.
 353. Passardi A, Scarpi E, Gelsomino F, Palladino MA, Casadei Gardini A, Turci D, et al. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2017 Sep 5;7(1):10426.
 354. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(1):107–16.
 355. Nishi T, Hamamoto Y, Nagase M, Denda T, Yamaguchi K, Amagai K, et al. Phase II trial of panitumumab with irinotecan as salvage therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer (TOPIC study). *Oncol Lett.* 2016 Jun;11(6):4049–54.
 356. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2059–69.
 357. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang Y-J, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* 2008 Oct;19(10):1720–6.
 358. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):29–37.
 359. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):337–45.
 360. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):569–79.
 361. Mekata E, Endo Y, Sonoda H, Shimizu T, Kawai Y, Umeda T, et al. Cetuximab as salvage monotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A single-center report. *Oncol Lett.* 2013 Oct;6(4):1011–4.
 362. van Hellemond IEG, Creemers GJ, van Warmerdam LJC, de Jong FA, Koornstra RHT. Panitumumab monotherapy as a second-line treatment in metastasised colorectal cancer: a single centre experience. *Clin Oncol.* 2014 Mar;26(3):135–41.
 363. Wilke H, Glynn-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, et al. Cetuximab Plus Irinotecan in Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer Progressing on Irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5335–43.
 364. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, Ikezawa N, Hamaguchi T, Shoji H, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2016 Jul;36(7):3531–6.
 365. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan

- 26;381(9863):303–12.
366. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):619–29.
 367. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182–91.
 368. Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1979.
 369. Le DT, Yoshino T, Jäger D, Andre T, Bendell JC, Wang R, et al. KEYNOTE-164: Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) for patients with previously treated, microsatellite instability-high advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016 Feb;34(4_suppl):TPS787–TPS787.
 370. Hogan NM, Joyce MR. Surgical Management of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:1–6.
 371. Yu T-K, Bhosale PR, Crane CH, Iyer RB, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Patterns of Locoregional Recurrence After Surgery and Radiotherapy or Chemoradiation for Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2008;71(4):1175–80.
 372. Cima RR, Nelson H. Management of Locally Advanced and Recurrent Rectal Cancer. In: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery.* 2007. p. 450–61.
 373. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, Dubrow RA, Curley SA. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1996 Feb;223(2):177–85.
 374. Yun J-A, Huh JW, Kim HC, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Local recurrence after curative resection for rectal carcinoma: The role of surgical resection. *Medicine.* 2016 Jul;95(27):e3942.
 375. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers G-J, Daniels-Gooszen AW, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jul;15(7):1937–47.
 376. Das P, Delclos ME, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):60–5.
 377. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, Brændengen M, Dueland S, Spindler K-LG, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2014 Nov;113(2):151–7.
 378. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 15;64(4):1129–39.
 379. Wiig JN, Søreide O. Locoregional recurrence of rectal cancer. *Zuckschwerdt;* 2001.
 380. Glotzer DJ. Book Review *Cancer of the Colon, Rectum, and Anus* Edited by Alfred M. Cohen and Sidney J. Winawer, with Michael A. Friedman and Leonard L. Gunderson. 1154 pp., illustrated. New York, McGraw-Hill, 1994. \$125. 0-07-011601-6. *N Engl J Med.* 1995;332(24):1656–1656.
 381. Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery.* 2002 Apr;131(4):368–72.
 382. Aboian E, Winter DC, Metcalf DR, Wolff BG. Perineal hernia after proctectomy: prevalence, risks, and management. *Dis Colon Rectum.* 2006 Oct;49(10):1564–8.
 383. Peirce C, Martin S. Management of the Perineal Defect after Abdominoperineal Excision. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016 Jun;29(2):160–7.
 384. Zhu Q-L, Feng B, Lu A-G, Wang M-L, Hu W-G, Li J-W, et al. Laparoscopic low anterior resection for rectal carcinoma: complications and management in 132 consecutive patients.

- World J Gastroenterol. 2010 Sep 28;16(36):4605–10.
385. Website [Internet]. [cited 2017 Oct 18]. Available from: https://www.medscape.org/viewarticle/708839_3
 386. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA*. 2005 Nov 23;294(20):2587–93.
 387. Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer – a systematic overview. *Acta Oncol* . 2007;46(4):504–16.
 388. Rao N, Shridhar R, Hoffe SE. Late effects of pelvic radiation for rectal cancer and implications for survivorship. *Semin Colon Rectal Surg*. 2014;25(1):38–43.
 389. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A, et al. Phase III Study of Bolus Versus Infusion Fluorouracil With or Without Cisplatin in Advanced Colorectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(10):668–74.
 390. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(21):4097–106.
 391. Wainman N, Paul N, Brundage M, Pater J, Eisenhauer E, Koski B, et al. Common toxicity criteria: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) experience. *Control Clin Trials*. 1992;13(5):435.
 392. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041–7.
 393. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR*. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1343–7.
 394. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998 Oct 31;352(9138):1413–8.
 395. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579–88.
 396. Lexi-Comp. *Drug Information Handbook for Oncology: A Complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens*. Lexi-Comp Incorporated; 2009. 1560 p.
 397. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(2):91–9.
 398. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD, et al. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015 Aug;58(8):713–25.
 399. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2008 May;61(5):561–9.