



Carcinoma

Guía clínica de
diagnóstico y tratamiento del

Carcinoma

COLORRECTAL

**Guía clínica
de diagnóstico
y tratamiento
del carcinoma
colorrectal**

© 2009 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2009
Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta
Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com
Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A.

ISBN: 978-84-692-3271-2

DL:

PARTICIPANTES

Coordinador:

Dra. Cristina Grávalos Castro

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Autores:

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid

Dr. Manuel Abradelo

Dr. Ángel Arenas

Dr. Francisco Colina

Dr. Eduardo Ferrero

Dra. María Santos Gallego

Dr. Javier García-Borda

Dr. Ramón Gómez

Dra. Cristina Grávalos Castro

Dr. Carolina Ibarrola

Dr. Carlos Morales

Dr. Juan Diego Morillas

Dra. Raquel Muñoz

Dra. María Ángeles Pérez-Escutia

Dr. Pedro Ruíz

Colaboradores:

Dra. María Luisa Ayuso

Hospital Universitario de Getafe

Dr. Juan Carlos Cámara

Hospital de Alcorcón

Dr. Miguel Ángel Lara

Hospital de Vallecas

Dr. Pedro Menéndez

Hospital del Tajo

Dr. Mauro Oreuzabal

Hospital de Parla

Dra. Ana Ruiz Casado

Hospital de Fuenlabrada

Dra. Isabel Siso

Hospital "Severo Ochoa", Leganés

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	1
2. PREVENCIÓN SECUNDARIA	3
2.1. Población de riesgo medio	3
2.2. Población de alto riesgo	3
2.2.1. Cáncer colorrectal familiar	3
2.2.2. Síndromes hereditarios de cáncer de colon	4
2.2.3. Condiciones predisponentes	6
3. DIAGNÓSTICO	7
3.1. Historia clínica y analítica	7
3.2. Diagnóstico endoscópico	7
3.3. Diagnóstico radiológico	8
3.3.1. Detección del tumor primario	8
3.3.2. Estadificación	9
3.4. Diagnóstico histopatológico	10
3.4.1. Pólipos	10
3.4.2. Carcinoma	10
3.4.3. Factores pronósticos	12
3.4.4. Estudio histológico tras radioterapia preoperatoria	12
3.4.5. Especímenes con sospecha de CCHNP	12
4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	13
4.1. Cáncer de colon	13
4.2. Cáncer de recto	14
4.3. Tratamiento local del cáncer de recto	15
4.4. Cirugía paliativa	17
4.5. Carcinoma complicado	17
4.6. Cirugía laparoscópica	18
4.7. Cirugía de las metástasis	19

4.7.1. Evaluación preoperatoria	19
4.7.2. Técnicas quirúrgicas	19
4.7.3. Otras terapias	20
5. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	21
5.1. Quimioterapia adyuvante	21
5.1.1. Carcinoma de colon	21
5.1.2. Carcinoma de recto	23
5.2. Quimioterapia neoadyuvante de metástasis hepáticas	24
5.3. Quimioterapia para carcinoma colorrectal avanzado	24
5.4. Esquemas de quimioterapia	27
6. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	29
6.1. Introducción	29
6.2. Cáncer de recto resecable	29
6.2.1. Indicaciones del tratamiento radioterápico	31
6.2.2. Radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto	31
6.2.3. Consideraciones técnicas del tratamiento radioterápico	32
6.2.4. Órganos críticos	33
6.2.5. Integración con el tratamiento quimioterápico	33
6.2.6. Toxicidad	34
6.2.7. Autorización de tratamiento	35
6.3. Cáncer de recto localmente avanzado	35
6.4. Tratamiento paliativo	36
7. SEGUIMIENTO	37
8. BIBLIOGRAFÍA	39

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma colorrectal (CCR), segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales, después del carcinoma de pulmón en los hombres y de mama en las mujeres, supone un importante problema de salud (1). En nuestro país, como en otros países europeos, la incidencia del CCR tiene una tendencia ascendente. En cambio, en EE.UU. se ha detectado un descenso progresivo de esta enfermedad durante los últimos 10 años, hecho que no se justifica por cambios en el estilo de vida sino que más bien es el resultado de actuaciones de prevención y diagnóstico precoz, cada vez más extendidas y aceptadas entre la población americana, que alcanzan actualmente a más del 50% de las personas mayores de 50 años. La alta incidencia del CCR en nuestro medio y la continua evolución en todos los aspectos referentes a la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal hacen necesaria la elaboración de esta guía.

Esta guía se basa en el Protocolo de Carcinoma Colorrectal elaborado por la Subcomisión de Tumores Digestivos del Hospital "12 de Octubre", que fue publicado en mayo de 2003. Los miembros de Oncosur han revisado y modificado los capítulos siguientes, actualizando los conocimientos.

2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

La **prevención secundaria** consiste en identificar, mediante una serie de exploraciones diagnósticas, a individuos asintomáticos que tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer que la población general. Según el riesgo de desarrollar un CCR, las personas se pueden clasificar en riesgo medio y riesgo alto.

2.1. POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

Este grupo incluye a las personas ≥ 50 años sin otro factor de riesgo añadido de CCR que la edad. En esta población el *screening* resulta coste-eficaz para prevenir el CCR, aunque no existe consenso sobre la mejor estrategia. La *American Society of Gastroenterology* y la *American Society of Cancer* (2, 3), recomiendan una prueba de detección de sangre oculta en heces (HOH) con periodicidad anual o bianual y/o una rectosigmoidoscopia cada 5 años (si estas pruebas son positivas, debe realizarse una colonoscopia) ó una colonoscopia cada 5 ó 10 años.

2.2. POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

Incluye los cánceres familiares, los síndromes hereditarios de cáncer de colon y otras condiciones predisponentes. El cribado debe de realizarse preferentemente con colonoscopia.

2.2.1. Cáncer colorrectal familiar

Incluye todos los CCR con diverso grado de agregación familiar. Se denomina cáncer de colon familiar para distinguirlo de formas inequívocamente hereditarias y representa el 10-30% de todos los casos. La intensidad del cribado depende del riesgo derivado del grado de agregación familiar:

- a) En los individuos con familiares de 2.º ó 3.º grado con CCR, la estrategia no difiere de la propuesta para la población de riesgo medio.

- b) Individuos con un familiar de 1.^{er} grado con CCR ó pólipos adenomatosos diagnosticados en mayores de 60 años, se recomienda emplear una estrategia similar a la población de riesgo medio, aunque adelantando su inicio a los 40 años de edad.
- c) Dos ó más familiares de 1.^{er} grado con CCR ó un familiar de 1.^{er} grado con CCR ó pólipos adenomatosos diagnosticados con <60 años, se aconseja colonoscopia cada 5 años (con un intervalo entre 3-5 años, en relación con el riesgo familiar) comenzando a los 40 años ó 10 años antes del diagnóstico más temprano del familiar afecto.

2.2.2. Síndromes hereditarios de cáncer de colon

a) *Poliposis colónica o adenomatosa familiar (PAF)*

La PAF es una enfermedad hereditaria autonómica dominante (AD) con una incidencia aproximada de 1/10.000 habitantes. Supone el 1% de todos los casos de CCR y se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos (>100). Prácticamente todos los pacientes desarrollarán CCR antes de los 50 años de edad. A menudo se acompaña de adenomas gastroduodenales y de otras manifestaciones extradigestivas. La identificación del gen APC –*Adenomatous Polyposis Coli*– permite el diagnóstico en individuos portadores asintomáticos.

Se recomienda el análisis mutacional del gen APC en el caso índice de PAF y el asesoramiento de los familiares sobre el riesgo que comporta la enfermedad, la importancia del seguimiento y la trascendencia del resultado de la prueba genética. Las recomendaciones actuales del **screening clínico** incluyen, entre otras, una rectosigmoidoscopia anual a partir de los 12 años de edad. Si se sospecha una PAF atenuada, colonoscopia completa por la tendencia a presentar pólipos en el colon derecho.

El único **tratamiento** es la cirugía, que se debe realizar en la 2.^a-3.^a década de la vida. La técnica quirúrgica recomendada es la colectomía total con proctectomía mucosa y anastomosis ileoanal. Con poca frecuencia aparecen adenomas en el reservorio, por lo que algunos autores recomiendan seguimiento endoscópico del mismo. También puede realizarse una colectomía subtotal con ileoproctostomía y realizar seguimiento endoscópico del recto cada 6 meses.

b) Cáncer colorrectal hereditario no poliposis (CCHNP)

Es una enfermedad hereditaria AD que supone el 3-5% de todos los casos. Se caracteriza por el desarrollo prematuro de CCR y la elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas ó metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado). Histológicamente destaca la presencia de abundante moco y un pobre grado de diferenciación celular. El diagnóstico se establece a partir de la historia familiar y su definición se basa en los criterios de Amsterdam II (4):

1. Tres ó más familiares afectados de alguna neoplasia del entorno de CCHNP y uno de ellos que sea de primer grado, con respecto a los otros dos.
2. Al menos 2 generaciones sucesivas deben estar afectas.
3. Uno de los pacientes afectados debe ser diagnosticado antes de los 50 años.

El CCHNP se caracteriza por la inestabilidad de fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) a lo largo del genoma. Este fenómeno, denominado inestabilidad de microsatélites (MSI), traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN, que son consecuencia de mutaciones en los genes responsables de su reparación. La identificación de mutaciones germinales en estos genes –hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1, hPMS2– ha permitido definir la base genética de esta enfermedad. Los criterios de Bethesda modificados (5, 6), pretenden identificar aquellos individuos con elevada probabilidad de presentar alteraciones genéticas asociadas al CCHNP:

1. Sujetos con CCR en familias con criterios de Amsterdam.
2. Personas con 2 cánceres relacionados con CCHNP, incluyendo cánceres sincrónicos y metacrónicos o asociados a cánceres extracolónicos.
3. Individuos con CCR y un antecedente familiar de 1.^{er} grado con CCR y/o cáncer extracolónico de la esfera CCHNP y/o adenoma colorrectal (uno de los cánceres diagnosticados antes de 45 años y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años).
4. Individuos con CCR ó cáncer de endometrio menores de 45 años.

5. Individuos con cáncer de colon derecho indiferenciado menores de 45 años.
6. Individuos con CCR de células en anillo de sello menores de 45 años.
7. Individuos con adenomas colorrectales menores de 40 años.

La determinación de la MSI en el tejido tumoral está indicada en pacientes que cumplen los criterios modificados de Bethesda. En el *screening* clínico se recomienda:

1. En ausencia del test genético, los familiares de primer grado: realizar colonoscopia cada 1-2 años comenzando entre los 20 y 30 años y anualmente después de los 40 años o alternativamente cada 1-2 años antes de los 25 años.
2. En los individuos con mutación germinal, colonoscopia a los 25 años ó 5 años antes del miembro más joven afecto de la familia y continuar anualmente.
3. Despistaje anual de cáncer de endometrio, entre los 25-35 años.
4. Algunos autores recomiendan *screening* de cáncer de ovario y ginecológico en las familias que presentan antecedentes de estos tumores.

2.2.3. Condiciones predisponentes

Los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, implantación de uréteres en sigma y pólipos adenomatosos de colon tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal y requieren un seguimiento más intenso.

3. DIAGNÓSTICO

3.1. HISTORIA CLÍNICA Y ANALÍTICA

En general, el cáncer colorrectal crece lentamente y puede estar presente varios años antes de que aparezcan los síntomas. Debe sospecharse la existencia de CCR:

1. En sujetos mayores de 40 años con aparición de **cambios en el ritmo intestinal, estreñimiento persistente, diarrea, tenesmo rectal o/y dolor abdominal** cólico coincidiendo con alteraciones en el hábito intestinal.
2. Las **rectorragias con ó sin la deposición** orientan a una posible neoplasia recto-sigmoidea, mientras que las **heces melénicas o hematoquecia** pueden corresponder a tumores situados en colon derecho.
3. La presencia de **anemia microcítica hipocroma** en varones o mujeres postmenopáusicas puede ser la única manifestación de CCR.

La **exploración física** es poco expresiva salvo cuando existe un cáncer palpable en el tacto rectal. En caso de tumores de gran tamaño puede apreciarse una masa abdominal de consistencia dura y escasa movilidad. Si existe diseminación a distancia, puede aparecer hepatomegalia e ictericia en caso de metástasis hepáticas y ascitis si presenta diseminación peritoneal.

En un individuo con sospecha de cáncer colorrectal se realizará una analítica general, la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), una colonoscopia y las pruebas de imagen correspondientes.

3.2. DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

La **colonoscopia total** es el método de elección para detectar el tumor primario, obtener biopsias para confirmar el diagnóstico y descartar la existencia de lesiones sincrónicas (adenomas o carcinomas) en el

resto del colon, que pueden estar presentes hasta en la mitad de los enfermos y pueden modificar en un 10% de los casos el plan operativo. En caso de no disponer de colonoscopia total, porque sea técnicamente imposible de completar o sea rechazada por el enfermo, se recomienda realizar un enema opaco de doble contraste, siempre completado con una rectosigmoidoscopia, ya que algunas neoplasias distales son de difícil diagnóstico radiológico.

3.3. DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

El estudio radiológico comprende la detección del tumor primario y el estudio de extensión preoperatorio o estadificación.

3.3.1. Detección del tumor primario

En los casos en que sea necesario realizar un enema de bario, la técnica de elección será el **enema opaco de doble contraste bario-aire** porque los carcinomas pequeños o los adenomas exigen estudios de doble contraste de calidad óptima (7).

Se desconoce todavía el papel que la **colonografía TAC** pueda desempeñar en el diagnóstico de los adenomas y el CCR. La técnica se basa en la tomografía computerizada (TAC) helicoidal y combina la imagen 3D intraluminal, lo que se conoce como colonoscopia virtual, con imágenes multiplanares. Series relativamente largas refieren una sensibilidad >90% para pólipos de >1 cm, aunque la tasa de falsos positivos es todavía alta para un procedimiento de *screening* (17%). Otros inconvenientes son que requiere limpieza y distensión del colon durante la exploración y que la interpretación de las imágenes es laboriosa. Se están llevando a cabo ensayos con sustracción electrónica de los restos fecales previamente contrastados y con técnicas de diagnóstico asistido por ordenador para facilitar la detección de las lesiones. Si con estos avances se consigue aumentar la especificidad y suprimir la preparación con laxantes, la colonografía TAC podría convertirse en una opción importante para el *screening* (8, 9).

Esporádicamente los tumores del colon pueden ser descubiertos en ecografías o TAC abdominales realizadas por otros motivos. Cuando no

es posible la endoscopia, la punción guiada por TAC ofrece la posibilidad de obtener un diagnóstico citológico de certeza.

3.3.2. Estadificación

La TAC es una exploración radiológica muy utilizada para la estadificación del cáncer colorrectal. En cuanto al **tumor primario**, trabajos iniciales atribuían a la TAC una exactitud del 85-90% pero estudios posteriores observan poca correlación entre los hallazgos radiológicos y la estadificación patológica. Las principales limitaciones de la TAC son la incapacidad para determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del colon y para reconocer la afectación de los ganglios linfáticos.

El único criterio de imagen para establecer la invasión de los **ganglios regionales** es el aumento de su tamaño, porque ningún procedimiento actual —no histopatológico— detecta su invasión microscópica. Clásicamente se ha considerado 1 cm el tamaño límite de los ganglios normales, excepto en el área perirrectal donde todo nódulo es considerado patológico, sobre todo si son varios y agrupados. En muchos casos no es posible diferenciar la extensión directa del tumor primario de las adenopatías locales.

En el carcinoma rectal el estadio tumoral tiene una repercusión importante en las decisiones terapéuticas. Es necesario conocer el grado de invasión del tumor en la pared y la existencia o no de adenopatías para tomar la decisión terapéutica más indicada en cada caso. Sólo dos técnicas permiten reconocer las distintas capas de la pared rectal y determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del recto: la ultrasonografía endorrectal (USER) y la RM con antena intrarrectal (RMIR) (10, 11). Una revisión de la literatura, incluyendo 4.897 pacientes, encontró mayor sensibilidad y exactitud con la USER frente a la RMIR. Además, la RM es cara, requiere tiempo y una antena específica, por lo que la mayoría de los autores consideran la USER como la técnica de elección para la estadificación del cáncer rectal (10).

El patrón de diseminación de las **metástasis a distancia** depende de la localización del tumor primario. Los carcinomas de colon y recto superior metastatizan por vía portal en el hígado como primera localización, desde donde pueden extenderse a otros órganos. En cambio, los carci-

nomas del recto distal drenan por las hemorroidales inferiores a las hipogástricas y a la cava inferior; por lo que pueden metastatizar directamente a los pulmones. La TAC tóraco-abdomino-pélvica aporta información relevante sobre la presencia/ausencia de metástasis en distintos órganos. La ultrasonografía abdominal es un método comúnmente utilizado para la detección de lesiones hepáticas. Generalmente la resonancia magnética (RM) se usa de forma complementaria para confirmar angiomas o imágenes hepáticas dudosas en la TAC. Además, en todo paciente al que se va a reseccionar metástasis hepáticas se debería practicar ultrasonografía intraoperatoria (USIO), ya que es el método más exacto de detección de lesiones hepáticas, con una sensibilidad de hasta 97%.

3.4. DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Las neoplasias colorrectales más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Otros tumores malignos más raros son los linfomas, los sarcomas, los melanomas y los carcinomas de células pequeñas.

3.4.1. Pólipos

Los pólipos colónicos pueden ser hiperplásicos o adenomatosos. Los tipos histológicos de los pólipos adenomatosos son **tubular**, **velloso** (>50% de componente velloso) y **tubulovelloso** (20-25% al 50% de componente velloso).

Los niveles de invasión de Haggitt se utilizan para determinar el nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma. Se basan en la morfología macroscópica del adenoma (pediculado, sésil, plano o deprimido) y en el nivel de invasión profunda del carcinoma. En un adenoma pediculado se distinguen niveles "0, 1, 2, 3, 4". En un adenoma sésil, plano o deprimido, sólo son posibles los niveles "0" y "4".

3.4.2. Carcinoma

Más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales son adenocarcinomas. Dependiendo de sus características histológicas, los carcinomas colorrectales se clasifican en:

- a) **Adenocarcinoma (convencional):** Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.
- b) **Adenocarcinoma mucinoso (=coloide):** Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular; que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.
- c) **Adenocarcinoma de células en anillo de sello:** >50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células "en anillo de sello") independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.
- d) **Carcinoma adenoescamoso:** Posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.
- e) **Carcinoma medular:** Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular; nucléolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y que tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.
- f) **Carcinoma indiferenciado:** Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular; escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son **bien diferenciado (G1;** >95% del tumor forma glándulas), **moderadamente diferenciado (G2;** 50-95% del tumor forma glándulas), **pobremente diferenciado (G3;** <50% del tumor forma glándulas).

En la pieza histológica es necesario determinar el nivel profundo de infiltración de la pared del colon o recto, la presencia de metástasis ganglionares y de metástasis a distancia. Se utilizarán las clasificaciones p-TNM (12, 13), y de Astler-Coller Modificada (14) Se realizará una estadificación patológica con los datos de los que dispone el patólogo (p-TNM) y el clínico podrá modificarla con el conjunto global de datos del paciente (c-TNM).

3.4.3. Factores pronósticos

Los factores anatómo-patológicos definitivamente probados como pronósticos son el p-TNM, la presencia de tumor residual, la invasión vascular y/o linfática. También están suficientemente probados el grado histológico, el estado del margen radial en especímenes no peritonealizados y la presencia de tumor residual tras terapia neoadyuvante. Parecen prometedores, aunque aun no suficientemente probados, el tipo histológico, las características histológicas asociadas a MSI (respuesta linfoide peritumoral, el tipo histológico mucinoso y medular), el alto grado de MSI y la configuración del borde tumoral (infiltrativo versus expansivo) (15).

3.4.4. Estudio histológico tras radioterapia preoperatoria

Si se ha administrado (quimio) radioterapia preoperatoria, puede existir dificultad en encontrar microscópicamente el carcinoma o incluso no encontrarlo. Los grados de regresión tumoral se definen según la relación de carcinoma y/o de fibrosis en el espécimen quirúrgico.

3.4.5. Especímenes con sospecha de CCHNP

Un 50-70% de los pacientes con este síndrome tienen un alto nivel de inestabilidad de microsatélites (MSI-H). Esta inestabilidad puede también observarse en un 10-15% de los carcinomas colorrectales esporádicos. Inmunohistoquímicamente pueden detectarse algunas de las mutaciones (inactivación) que se producen en los genes reparadores de microsatélites: puede detectarse, al menos, hMLH1 (human Mult. Homólogo 1) y hMSH2 (human mutS homólogo 2) que forman parte de una familia de, al menos, 6 genes reparadores (hMSH3, hMSH6, hPMS1, hPMS2). Las mutaciones de hMLH1 y/o hMSH2 constituyen el 80-90% de las mutaciones observadas en los pacientes con el síndrome CCHNP que tienen MSI-H y el resultado inmunohistoquímico parece tener alta sensibilidad y especificidad (16, 17).

4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía es la base fundamental del tratamiento con éxito del carcinoma colorrectal. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y de cualquier extensión locorregional que haya podido producirse, sin provocar diseminación tumoral y con la mejor calidad de vida para el paciente. Se debe distinguir entre carcinoma de colon y de recto, ya que esto va a condicionar su comportamiento en cuanto al patrón de diseminación. El colon es predominantemente intraperitoneal, móvil, lo que facilita su resección con márgenes amplios, y su diseminación será predominantemente a distancia, con preferencia en el hígado, luego el peritoneo, quedando en último lugar en frecuencia, la recurrencia local. Por el contrario, el recto y el recto-sigma, ambos extraperitoneales y situados en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para reseccionar el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es la recidiva local en la pelvis menor.

4.1. CÁNCER DE COLON

Actualmente se acepta que un margen de tejido sano de 5 cm proximal y 2 cm distal al tumor en la pared del colon es suficiente para evitar la recidiva local. En la práctica, estos márgenes son más amplios porque la extensión de la resección requerida para los tumores situados en los distintos segmentos del colon está determinada por la necesidad de una amplia extirpación de los linfáticos extramurales que acompañan a los vasos cólicos principales y que irrigan el segmento afectado. Se deben reseccionar, total o parcialmente, y en continuidad si es posible, las estructuras adyacentes infiltradas por el tumor. La inflamación que acompaña a la infiltración tumoral de los órganos vecinos puede hacer pensar en un tumor irreseccionable, aunque realmente no lo sea.

En los carcinomas que asientan en el colon derecho se realizará una hemicolectomía derecha, incluyendo 10-15 cm del ileon terminal. Se restablecerá la continuidad mediante una ileon-transversostomía término-lateral, latero-lateral o término-terminal (T-T), manual o mecánica, en fun-

ción del calibre de los segmentos a anastomosar y de las preferencias del cirujano. En el caso del colon izquierdo se realizará una hemicolectomía izquierda con anastomosis T-T manual o mecánica.

4.2. CÁNCER DE RECTO

Las consideraciones quirúrgicas en el cáncer de recto son algo diferentes. La longitud del intestino a resear proximal a la lesión viene determinada por la necesidad de asegurar una buena vascularización rectal. El margen distal debe incluir como mínimo 2 cm de tejido sano macroscópicamente. Si no se puede asegurar este margen, es imperativo proceder a la escisión del recto en su totalidad. Dado el peculiar comportamiento del cáncer de recto por su tendencia a diseminarse en la pelvis menor, es de vital importancia la práctica de una buena disección de los planos que rodean al recto, tanto en el plano sagital como transversal. La resección estándar aceptada hoy en día comprende los tejidos confinados en la fascia rectal, incluyendo la escisión completa del mesorrecto (TME) (18) y, en el plano anterior, a lo largo de la fascia de Denonvilliers.

Con el advenimiento y perfeccionamiento de las máquinas de autosutura, cada vez son más los casos en los que se puede realizar una anastomosis colo-anal y preservar el mecanismo esfinteriano, lo que conlleva una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes.

Los carcinomas que asientan en el **tercio superior del recto** se intervendrán practicando una resección anterior baja (RAB), restableciendo el tránsito mediante anastomosis colorrectal manual o mecánica. Cuando se realizan resecciones y anastomosis muy próximas al esfínter (resecciones y anastomosis ultrabajas), es conveniente practicar ileostomías de protección, pues estas técnicas se acompañan con frecuencia de dehiscencias anastomóticas por problemas isquémicos. Además se pueden producir secuelas como la urgencia y frecuencia defecatoria, por lo que cada vez hay más partidarios de asociar los reservorios cólicos en J. Los del **tercio medio rectal** se beneficiarán, en su mayoría, de la RAB, y sólo los cánceres en los que no se pueda mantener los 2 cm de margen de tejido sano distal al tumor, entre éste y el esfínter anal, serán candidatos a la resección del recto y el ano por vía combinada abdomino-perineal

(resección o amputación abdomino-perineal, AAP). Los del **tercio inferior** se tratarán mediante amputación abdomino-perineal. En general, en todos los casos se procederá a:

1. Marcado con clips metálicos de los límites de la resección, para ayudar a delimitar los campos a tratar por el oncólogo radioterápico. La colocación de clips es aún más necesaria cuando no se pueda realizar la exéresis completa del tumor; marcando los límites de la enfermedad residual.
2. Reconstrucción de la brecha practicada en el peritoneo pélvico para evitar el descenso de las asas intestinales y su posterior exposición a la radioterapia. En el caso de no disponer de suficiente peritoneo para cerrar dicha brecha, sería conveniente servirse de algún tipo de prótesis (duramadre o similar) que ayudara a cubrir el defecto peritoneal.

4.3. TRATAMIENTO LOCAL DEL CÁNCER DE RECTO

La cirugía estándar del cáncer rectal es la resección radical mediante ABP o RAB. Algunos pacientes con lesiones bajas deben aceptar una colostomía permanente como parte inherente de su tratamiento, con el detrimento que esto conlleva en la calidad de vida. Por estos motivos y por una tendencia generalizada al tratamiento conservador del cáncer en general, la escisión local se ha explorado como una opción para casos seleccionados. La aplicación inicial de este procedimiento fue en pacientes en los que la edad y/o la patología asociada desaconsejaban una cirugía más agresiva. Sorprendentemente, muchos de ellos no sufrían un incremento en la incidencia de recurrencia local o muerte por causa de enfermedad metastásica (19). Otras razones que han impulsado el tratamiento local del cáncer de recto han sido el diagnóstico en fases más precoces, el diagnóstico más preciso del riesgo de metástasis preoperatoriamente y el desarrollo de las nuevas técnicas de tratamiento local como la microcirugía endoscópica (TEM).

La escisión local sólo puede curar tumores confinados a la pared rectal. La selección de los pacientes es crítica. La tasa de recurrencia está relacionada con la profundidad de la invasión (T) y la invasión de los ganglios

linfáticos (N). El riesgo de extensión del tumor a los ganglios linfáticos en mesorrecto es de 0-12% en tumores T1, 12-28% en T2, y 36-79% en T3 y T4 (20). Por esta razón, es muy importante una adecuada estadificación preoperatoria. La endoscopia y las exploraciones radiológicas con contraste nos proporcionan imágenes de extensión luminal, pero en general, no sirven para valorar la extensión local. La TAC y la resonancia magnética son poco útiles para tumores confinados a la pared rectal. La ecografía endorrectal y la ecoendoscopia permiten la estadificación preoperatoria ya que son capaces de establecer la profundidad de la invasión tumoral e identificar los ganglios linfáticos mesorrectales aumentados.

A la técnica clásica de resección con abordaje transanal convencional se ha sumado la técnica de microcirugía endoscópica (TEM) que permite llegar a tumores del tercio medio y superior de recto. Las limitaciones de esta técnica son el coste elevado del aparataje y que se requiere entrenamiento específico. La cirugía de escisión local con intención curativa debe realizarse, por tanto, en enfermos seleccionados con ecografía endorrectal y en los que se disponga de facilidades para el seguimiento clínico, endoscópico, bioquímico y radiológico.

No existen ensayos aleatorios que comparen la escisión local con o sin quimiorradioterapia postoperatoria a la resección quirúrgica amplia (AAP y RAB). Las series retrospectivas sugieren que los pacientes bien clasificados con tumores pequeños (<4 cm) con buenas características histológicas de pronóstico (adenocarcinomas bien a moderadamente diferenciados) y sin invasión venosa o linfática tratados con escisión local total y con radioterapia postoperatoria, pueden tener resultados equivalentes a AAP o RAB (21).

En resumen, las indicaciones para la escisión local en el cáncer de recto más aceptadas por la mayoría de los autores son tumores menores de 4 cm, tumores que ocupen <40% de la circunferencia rectal, tumores a <10 cm de línea dentada, no evidencia de metástasis a distancia, tumores uT1 o uT2 de bajo riesgo, sin evidencia de ganglios sospechosos.

Se recomienda realizar una técnica quirúrgica correcta, con extirpación total de la lesión. La pieza debe ser enviada inmediatamente al labo-

ratorio de anatomía patológica tras la cirugía y con los bordes marcados. La anatomía patológica postoperatoria indicará aquellos tumores en los que esté indicada la quimioterapia y la radioterapia postoperatoria. La mayoría de los estudios no recomiendan terapia adicional en los T1. Se deberá valorar cirugía de rescate o quimioterapia y radioterapia coadyuvante si la anatomía patológica confirma que hay borde afectos o es un T3. Otras indicaciones relativas de la cirugía local del cáncer de recto son pacientes en los que la edad y/o las patologías asociadas desaconsejan un tratamiento más agresivo o bien para algunos que, adecuadamente informados, rechazan el tratamiento convencional.

4.4. CIRUGÍA PALIATIVA

Desafortunadamente, todavía existen casos tan avanzados que no permiten un tratamiento quirúrgico radical (pelvis congelada, carcinomatosis peritoneal, tumor irreseccable). En estos casos debe intentarse una resección del tumor primitivo pero, si no es posible, se procederá a asegurar el tránsito intestinal mediante *by-pass* intestinales o colostomía, o colocación de *stent* por el endoscopista. Siempre se tomarán biopsias que deberán ser confirmadas de manera intraoperatoria que corresponden a tejido tumoral primitivo o metastásico, para su posterior filiación diferida.

4.5. CARCINOMA COMPLICADO

El CCR puede provocar obstrucción intestinal, peritonitis por perforación o sangrado digestivo bajo. Estas situaciones se suelen corresponder con carcinomas avanzados y tienen peor pronóstico.

La cirugía del CCR en situaciones de urgencia es diferente a la electiva y, aunque no hay que olvidar que estamos ante una patología tumoral que requiere, si es posible, extirpación de la lesión con amplios márgenes, muy frecuentemente ni las condiciones locales abdominales (peritonitis fecalioidea, distensión abdominal, colon no preparado, etc.) ni la situación clínica del paciente (séptico, edad avanzada con disturbios hidroelectrolíticos severos) permiten una linfadenectomía reglada, ligadu-

ra vascular en origen o incluso la reconstrucción del tránsito digestivo, maniobras que se contemplan en cirugía electiva.

En el carcinoma complicado, las premisas que deben dirigir su manejo quirúrgico se basan en salvar la vida del paciente con los gestos quirúrgicos más sencillos, resolutivos y de menor riesgo. Las técnicas quirúrgicas empleadas se basan generalmente en resecciones (siempre que sea posible) del tumor y colostomías sin reconstrucción del tránsito. Así se logran dos objetivos fundamentales: eliminar el foco de la complicación y permitir el tránsito digestivo con el mínimo riesgo de fístulas intestinales. Frecuentemente los carcinomas obstructivos de colon izquierdo o sigma (carcinoma en servilletero) con válvula ileo-cecal competente pueden provocar una gran dilatación de todo el marco cólico con áreas deserosadas y necróticas que indican un colon desvitalizado y no viable. En estos casos se debe realizar colectomía total o casi total con ileostomía terminal y cierre del muñón recto-sigmoideo. Esta misma intervención se hará en casos de tumoraciones múltiples en colon o carcinoma en el contexto de poliposis generalizada.

En los carcinoma localmente avanzados (T4 + NI-2, carcinomatosis) o metástasis a distancia (pulmonares y hepáticas irresecables) se debe intentar; si es técnicamente fácil, la resección tumoral no oncológica y colostomías terminales. Si esto no es posible se optará por colostomías de descarga laterales como paliación a la obstrucción.

4.6. CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La resección del colon por vía laparoscópica tiene un notable interés, ya que aporta unos beneficios claros en cuanto al dolor y recuperación postoperatoria del paciente. Si bien es cierto que se necesita de un mayor tiempo operatorio, este se irá reduciendo a medida que los cirujanos vayan adquiriendo experiencia, y se desarrollen nuevos instrumentos quirúrgicos. Aunque ya existen series comparativas y con resultados similares de la cirugía convencional y la laparoscópica (22), se necesitan seguimientos a más largo plazo y estudios aleatorizados.

4.7. CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS

Se estima que, aproximadamente, el 50% de los pacientes intervenidos con intención curativa por CCR desarrollarán metástasis hepáticas. La supervivencia global (SG) cuando existen metástasis hepáticas dejadas a su evolución natural suele ser de 4-12 meses y con quimioterapia 12-24 meses. En cambio, la resección de metástasis consigue supervivencias del 30-40% a los 5 años (23). Por tanto, la resección quirúrgica es el único tratamiento curativo a largo plazo para un tercio de los pacientes, con una mortalidad operatoria para grandes resecciones alrededor del 5% en la mayor parte de los centros especializados (24). Actualmente las resecciones hepáticas por metástasis se han generalizado y ampliando a tumores grandes, bilobares o múltiples.

4.7.1. Evaluación preoperatoria

No se considera necesario realizar una biopsia de la metástasis hepática si existe una elevación significativa del CEA y una prueba de imagen (TAC, RM) concluyente. Se aconseja realizar las siguientes exploraciones complementarias: valoración de la función hepática (bioquímica y estudio de coagulación), Rx tórax y un estudio de extensión extrahepática, que incluirá una colonoscopia total y una TAC tóraco-abdominal. Metástasis de localización compleja pueden requerir estudios adicionales con RM, arteriografía o cavografía. Valorar angio-TAC, que tiene una sensibilidad mayor del 90%, incluso en lesiones menores de 2 cm.

4.7.2. Técnicas quirúrgicas

Las condiciones que se deben exigir para la resección de las metástasis hepáticas son:

1. Lesiones unilobares únicas o múltiples que puedan ser extirpadas mediante resecciones quirúrgicas típicas o atípicas, manteniendo margen libre y un remanente de parénquima suficiente. Ocasionalmente se pueden reseca un número variable de lesiones pequeñas en el lóbulo contralateral, aunque esto ensombrece el pronóstico.
2. Ausencia de enfermedad diseminada que no pueda ser extirpada con la metástasis hepática (diafragma o pulmones).

3. No existir contraindicación para una cirugía mayor:

El tipo de resección hepática depende de la localización y del número de lesiones. Consistirá en resección en cuña o atípica, segmentectomía o bisegmentectomía, hepatectomía parcial, o trisegmentectomía (hepatectomía ampliada). En general, antes de proceder a cualquier resección hepática se debe realizar una ecografía intraoperatoria. Aunque es deseable un margen de >1 cm márgenes libres menores no parecen enturbiar el pronóstico a largo plazo (24).

Para los casos en los que las lesiones se localizan en un solo lóbulo y requieren una amplia resección de parénquima hepático, se ha sugerido la embolización percutánea de la rama portal del lóbulo afecto con el fin de obtener hipertrofia del sano en 3-4 semanas y posteriormente resecar el tumor sin provocar insuficiencia hepática. Este método tiene muy escasas indicaciones, porque sobre hígado sano se pueden realizar hasta trisegmentectomías sin provocar insuficiencia hepática. Aunque podría tener indicación en re-resecciones o en casos infrecuentes de inusual pequeño tamaño del remanente hepático a conservar.

4.7.3. Otras terapias

La radiofrecuencia (RFA) y la crioblación permiten destruir pequeñas metástasis (siempre $<3-4$ cm) en un intento paliativo o como medio para conseguir resecciones completas (R0) asociadas a la cirugía. La primera destruye tejido tumoral por calor y la segunda por congelación. La RFA se puede aplicar de forma percutánea o intraoperatoria y tiene el inconveniente de su elevado coste. Su eficacia en metástasis de adenocarcinoma de colon está aún pendiente de evaluación y pocos centros disponen de la metodología.

5. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El 5-fluorouracilo (**5-FU**), las fluoropirimidinas orales (**capecitabina**, **UFT**, **Utefos**), el **oxaliplatino**, el **irinotecan** y el **raltitrexed** son los principales agentes de quimioterapia (QT) con actividad en cáncer colorrectal. A ellos hay que añadir los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el **cetuximab** y el **panitumumab**, y el anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) **bevacizumab**. En la elección del tratamiento sistémico, se considerarán la actividad y tolerancia del régimen y factores dependientes del tumor (estado K-ras) y del paciente (estado general, comorbilidad, etc.).

5.1. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Aunque casi el 80% de los pacientes tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, la presencia de micrometástasis es la causa de recidiva y muerte en la mitad de ellos. La supervivencia a 5 años se correlaciona con el estadio: >90% de los pacientes con estadios I estarán vivos a 5 años mientras que esta cifra no llega al 8% en los estadios IV no resecaados.

5.1.1. Carcinoma de colon

a) QT basada en fluoropirimidinas

En la década de los 90 se demostró que la administración postoperatoria de 5-FU aumentaba de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG de los pacientes con estadios III. De estos ensayos clínicos se concluyó también que el 5-FU bolo y leucovorin (LV) durante 6 meses era igual de eficaz que 5-FU+ levamisol durante 12 meses, por lo que se convirtió en el tratamiento adyuvante estándar (25, 26). Las fluoropirimidinas orales, el UFT y la capecitabina, consiguen tasas similares al 5-FU/LV en SLE y SG con mejor perfil de toxicidad salvo la hiperbilirrubinemia y el síndrome mano-pie (27, 28).

b) QT basada en oxaliplatino

El *Multicenter International Study of oxaliplatin/5-fluorouracil in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer* (29) (MOSAIC) ha demostrado que la adicción de oxaliplatino al 5-FU/LV (FOLFOX-4) reduce un 23% el riesgo de recidiva. Con un seguimiento mediano de 6 años, la diferencia en SLE es 6% y en la SG de 2,6% a favor del grupo tratado con oxaliplatino (30). Al analizar la SG por estadios, los pacientes con estadio III alcanzaron un beneficio del 4,4% con FOLFOX-4 comparado con 5-FU/LV mientras que no se demostró beneficio para el estadio II. La neurotoxicidad inducida por el oxaliplatino fue grado 3 en el 12% pero la adicción del oxaliplatino no incrementó la tasa de mortalidad, que fue baja (0,5% en las dos ramas). El estudio NSABP C-07 (31) confirmó los resultados del MOSAIC. En resumen, la adicción del oxaliplatino al 5-FU (en bolo o en infusión) + LV reduce el riesgo de recaída en un 21-23% cuando se compara con el mismo esquema de 5-FU/LV sin oxaliplatino. FOLFOX-4 ha sido el primer régimen en demostrar superioridad sobre 5-FU/LV (32) y se ha convertido en el tratamiento estándar actual de los estadios III.

Dada la eficacia de la capecitabina en estadio III, varios ensayos clínicos están comparando FOLFOX vs. oxaliplatino/capecitabina (XELOX). Una de las ventajas del XELOX es que no precisa colocación de catéter ni infusores, y que el oxaliplatino se administra cada 3 semanas, en vez de cada 2.

La administración de quimioterapia adyuvante en el estadio II es más controvertida. Dentro del estadio II existe un subgrupo de pacientes de alto riesgo (debut con obstrucción ó perforación de colon, T4, pobremente diferenciados, invasión linfática, venosa o/y perineural. A estos pacientes de alto riesgo y si no existen otras contraindicaciones médicas, se les aconseja tratamiento adyuvante con FOLFOX-4, igual que en el estadio III.

c) QT basada en irinotecan

Tres estudios aleatorizados que compararon irinotecan en combinación con 5-FU (bolo o en infusión)/LV frente a 5-FU/LV no han demos-

trado un beneficio estadísticamente significativo en la SLE. Tanto el PETACC3 (33), el ACCORD 02 (34) como el CALBG C89803 (35) han obtenido resultados negativos en sus objetivos principales.

d) Anticuerpos monoclonales

Una nueva generación de estudios está evaluando la adición del cetuximab o del bevacizumab a la quimioterapia. El esquema de quimioterapia considerado como rama control en estos nuevos estudios contiene oxaliplatino en combinación con 5-FU o con capecitabina.

5.1.2. Carcinoma de recto

Los carcinomas de recto con estadio II tienen mayor riesgo de recurrencia local que los estadios II de colon, por esa razón los estudios aleatorizados de tratamiento adyuvante incluyen ambos estadios.

En 1990, la *Conferencia de Consenso del Instituto Nacional del Cáncer* concluyó que la combinación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento postoperatorio estándar para el carcinoma de recto en estadios II y III. Posteriormente se ha confirmado que la administración de 5-FU en infusión continua durante la RT es superior a 5-FU en bolo. La duración de la QT adyuvante en el carcinoma de recto II y III, al igual que en el carcinoma de colon, de 6 meses.

Tres estudios aleatorizados (Intergroup 0147, NSABP R-03 y CAO/ARO/AIO-94) compararon la QT+RT preoperatoria vs. postoperatoria en cáncer de recto clínicamente resecable T3. Los estudios americanos se cerraron prematuramente por bajo reclutamiento. En el estudio alemán, Sauer y cols. (36) aleatorizaron 799 pacientes con estadios II y III de cáncer de recto a regímenes de 5-FU infusión continua concurrente con RT (fraccionamiento clásico). Un mes después de la cirugía o de la quimiorradioterapia postoperatoria, se administraban 4 ciclos de 5-FU. Con una mediana de seguimiento de 4 años, no se observan diferencias en la SG a 5 años. Sin embargo, el perfil de toxicidad grado 3-4, la disminución del estadio del tumor, la preservación de esfínter y las recidivas pélvicas (6% preoperatoria vs. 13% postoperatoria, $p=0,006$) fueron favorables para la rama de quimiorradioterapia preoperatoria.

5.2. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE DE METÁSTASIS HEPÁTICAS

En metástasis hepáticas irresecables, varios estudios no aleatorizados demuestra que la QT neoadyuvante puede disminuir el volumen tumoral y permitir la resección de metástasis en pacientes seleccionados (37, 38).

5.3. QUIMIOTERAPIA PARA CARCINOMA COLORRECTAL AVANZADO

Aproximadamente el 50% de los pacientes con tumores localizados desarrollarán una recidiva, a pesar del tratamiento quirúrgico inicial, y otro 30% tendrán metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. El pronóstico del CCR avanzado es adverso, con una supervivencia global a 5 años <8%, salvo en casos seleccionados de resección completa de metástasis (39).

Desde hace más de 40 años, el **5-fluorouracilo** es el citostático más empleado en el CCR metastásico. Un metaanálisis ha confirmado que el índice de respuestas (RR) es mejor para 5-FU/LV que para el 5-FU en bolo (23% vs. 11%), aunque sin impacto en la SG (11,5 vs. 11 meses) (40). La infusión continua permite alcanzar dosis más elevadas e incrementar la duración de la exposición del tumor al 5-FU. Otro metaanálisis ha demostrado la mayor eficacia del 5-FU en infusión continua en comparación con 5-FU bolo en tasa de respuestas (22% vs. 14%) y en SG (12,1 vs. 11,3 meses), con mejor perfil de tolerancia (41).

La **capecitabina** es una fluoropirimidina oral que simula una infusión continua de 5-FU. Dos estudios aleatorizados han comparado, en primera línea, capecitabina frente a 5-FU/LV en bolo (42, 43). En el análisis conjunto de los datos de los 1.207 pacientes incluidos en estos 2 estudios, se observó una tasa de respuesta mayor con capecitabina que con 5-FU/LV (25,7% vs. 16,7%; $p < 0,002$), pero sin diferencias en la mediana del tiempo a la progresión (TTP) ni en la SG. El perfil de seguridad fue más favorable para capecitabina, con excepción del síndrome mano-pie (44).

El **oxaliplatino** asociado al 5-FU (FOLFOX) es más activo, tanto en tasa de respuesta como en el TTP, que el 5-FU/LV en monoterapia. En primera línea de CCR avanzado, de Gramont realizó un estudio aleatorizado

fase III de FOLFOX-4 vs. LV5-FU2, demostrando un beneficio estadísticamente significativo en la tasa de respuestas y el TTP para la rama con oxaliplatino (45). En otro estudio multicéntrico, la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) aleatorizó a 200 pacientes a recibir 5-FU/LV en infusión de 5 días cronomodulado con o sin oxaliplatino. La tasa de respuestas favoreció a la rama con oxaliplatino ($p < 0,0001$), pero sin diferencias en la SG (46).

La combinación de oxaliplatino y capecitabina (XELOX) se ha comparado frente a oxaliplatino/5-FU en varios estudios aleatorizados fase III en primera línea de CCR metastásico sin que se observen diferencias estadísticamente significativas en tasa de respuestas, tiempo a la progresión o supervivencia global (47-49).

La actividad del **irinotecan** en cáncer colorrectal se confirmó en dos estudios fase III que demostraron que el irinotecan produce, en pacientes refractarios a 5-FU, una supervivencia más larga que el 5-FU en infusión continua o el mejor tratamiento de soporte (50, 51). En primera línea, dos estudios aleatorizados han demostrado que la combinación de irinotecan + 5-FU + LV es superior a 5-FU/LV solo (52, 53).

El 75-85% de los cánceres colorrectales expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La sobreexpresión de este receptor confiere un pronóstico peor (54). Los fármacos dirigidos contra la diana celular "EGFR" pueden ser anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosinquinasa. El **cetuximab** (Erbix[®]) y el **panitumumab** (ABX) son los dos anticuerpos monoclonales anti-EGFR más conocidos. Se unen al EGFR interfiriendo en la transmisión de la señal intracelular. El gen K-ras codifica una proteína pequeña de unión al GTP que actúa como un transductor de señal de auto-inactivación en respuesta a la estimulación de receptores de la superficie celular; incluido el EGFR (55, 56). K-ras puede sufrir una mutación oncogénica que produce una proteína activada constitutivamente (57, 58). Esta mutación se encuentra en el 30-50% de los cánceres colorrectales y es común también en otros tipos de tumores. Varios estudios indican que la presencia de la mutación de K-ras en cáncer colorrectal se correlaciona con peor pronóstico y se asocia con falta de respuesta a los inhibidores del EGFR (59).

El estudio fase III **CRYSTAL** (60) comparó FOLFIRI + cetuximab frente a FOLFIRI solo en 1.217 pacientes con cáncer colorrectal avanzado que expresaban EGFR. Los resultados globales, sin analizar por estado de K-ras, demostraron que la SLP era significativamente mejor para el grupo de FOLFIRI + cetuximab que para FOLFIRI (8,9 vs. 8,0 meses, respectivamente; $p=0,048$) y la tasa de respuestas también era estadísticamente superior en el grupo de cetuximab (47% vs. 39%; $p=0,003$).

Cuando se analizan los datos según el estado de K-ras, los pacientes con K-ras *wild type* tienen mayores tasas de respuesta, mejor mediana de SLP (mSLP) y mejor SLP a 12 meses si se asocia el cetuximab al FOLFIRI comparado con FOLFIRI solo. En cambio, si K-ras está mutado no existe ningún beneficio e incluso la evolución de los pacientes parece ser peor (61).

El estudio fase II aleatorizado **OPUS** comparó FOLFOX + cetuximab frente a FOLFOX solo en 337 pacientes. Los resultados son superponibles a los del estudio CRYSTAL. Los pacientes con tumores K-ras *wild type* responden mejor y tienen una SLP más prolongada si reciben cetuximab asociado a la quimioterapia. Por el contrario, los pacientes con K-ras mutado tienen peor evolución si la quimioterapia se combina con cetuximab (62).

En el estudio fase III aleatorizado de **panitumumab** frente al mejor tratamiento de soporte, los pacientes con tumores con K-ras mutado no respondieron mientras que si K-ras era *wild type* presentaban una tasa de respuestas del 17% y una mejor SLP que los pacientes tratados solo con BSC, y que los pacientes con K-ras mutado tenían la misma SLP si recibían o no recibían panitumumab (63).

El aumento de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se correlaciona con la invasividad, la densidad vascular, las metástasis, la recidiva y el pronóstico del cáncer de colon (64). Además, la densidad de microvasos en las piezas quirúrgicas se correlaciona con la recidiva, las metástasis y la supervivencia (65).

El **bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF que bloquea el VEGF impidiendo su unión al receptor y

“normaliza la vasculatura tumoral”. En primera línea de cáncer colorrectal avanzado, la adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en oxaliplatino y fluoropirimidinas aumentó la SLP (9,4 vs. 8,0 meses) pero sin diferencias estadísticamente significativas en la SG (19,9 vs. 21,3 meses) (66). La tasa de respuestas fue igual (38%) con o sin bevacizumab.

En segunda línea, el estudio fase III E3200 mostró una prolongación significativa de la supervivencia global con FOLFOX-4 + bevacizumab comparado con FOLFOX-4 solo en pacientes con cáncer colorrectal refractario a irinotecan (12,5 vs. 10,7 meses; $p=0,0024$) (67).

5.4. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

En las siguientes tablas se recogen los esquemas de quimioterapia más utilizados en el cáncer colorrectal).

Tabla I
Esquemas de administración de 5-FU/capecitabina

Régimen	Forma de administración	Dosis	Intervalo
LV5-FU2	Infusión continua + bolo	5-FU 400 mg/m ² bolo + 600 mg/m ² ic de 22 horas + LV 200 mg/m ² d 1-2	Cada 14 días
Capecitabina	Oral	1.250 mg/m ² /12 h x 14 días	Cada 21 días

Tabla II
Esquemas de oxaliplatino y fluoropirimidinas

Esquema	Oxaliplatino (mg/m ²)	A. folínico (mg/m ²)	5-FU bolo (mg/m ²)	5-FU ic (mg/m ²)	Intervalo
FOLFOX-4	85 d1	200 d1-2	400 d1-2	600 ic 22 h d1-2	14 d
FOLFOX-6 m	85 d1	400 d1	400 d1	2.400 ic 46 h d1	14 d
XELOX	130 d1	-	Capecitabina 1.000 mg/m ² /12 h d1-14		21 d

Tabla III
Esquemas de irinotecan y fluoropirimidinas

Esquema	Irinotecan (mg/m ²)	A. folínico (mg/m ²)	5-FU bolo (mg/m ²)	5-FU ic (mg/m ²)	Intervalo
FOLFIRI	180 dI	400 dI	400 dI	2.400 ic 46 h dI	14 d

Tabla IV
Anticuerpos monoclonales con o sin quimioterapia

Anticuerpo	Forma de administración	Dosis	Intervalo
Cetuximab*	2 horas primera infusión, 1 hora siguientes	Dosis carga 400 mg/m ² + dosis mantenimiento 250 mg/m ²	semanal
Panitumumab*	60 minutos	6 mg/kg	cada 14 días
Bevacizumab	60-90 minutos	5 mg/kg cada 14 días ó 7,5 mg/m ² cada 21 días	- -

*Solo para pacientes con K-ras *wild type*.

6. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

6.1. INTRODUCCIÓN

La indicación de tratamiento radioterápico (RT) en el cáncer colorectal viene determinada por la historia natural de esta entidad y sus patrones de fallo tras la cirugía radical. Basado en esto se debe establecer una diferenciación clara entre los tumores de colon y los del recto y recto-sigma (considerado éstos como los situados en los últimos 15 cm del margen anal). Esta diferenciación es debida a la situación anatómica de estos segmentos del intestino grueso, por encima y por debajo respectivamente de la flexura peritoneal.

En el cáncer de colon, órgano de localización intraperitoneal, móvil y donde técnicamente es posible obtener márgenes quirúrgicos muy amplios, tras la diseminación a distancia, la principal vía de diseminación es abdominal, representando el fallo local tan sólo el 3-4% de todas las recidivas. Por el contrario en el cáncer de recto y recto-sigma, ambos situados extraperitonealmente y próximos a las paredes laterales del hueso pélvico, los márgenes radiales que se pueden obtener durante la resección son muy escasos, siendo la recidiva local el patrón de fallo más frecuente y la principal causa de muerte en los pacientes que no se llegan a curar del cáncer.

Debido a todo lo anterior, el tratamiento RT tendrá un papel relevante en el manejo terapéutico de los tumores de recto, mientras que en el caso de los de colon su papel no está tan bien definido, siendo el riesgo de recidiva más elevado para los tumores retroperitoneales de colon que afectan a la pared posterior (68, 69).

6.2. CÁNCER DE RECTO RESECABLE

En los tumores de recto tratados con cirugía radical exclusiva, la recidiva local es el patrón de fallo más frecuente, aumentando su incidencia

en relación directa al estadio tumoral (T y N): basado en una recopilación de series seleccionadas, se puede establecer que para pacientes con tumores confinados a la pared rectal y ganglios negativos (T1-2 N0) el fallo local es menor del 10%, aumenta a 15-35% para los estadios T3 N0 y T1 N1 (tumores que infiltran más allá de la pared o tumores localizados en la pared, pero con afectación ganglionar), y es tan alto como 45-65% cuando se asocian estas dos circunstancias (T3-4 N1-2). Desde 1990, y en virtud de las recomendaciones del *Instituto del Cáncer Americano* (NCI), el tratamiento estándar de los pacientes de alto riesgo (estadios II y III) es la QT y RT postoperatoria (70). Parece que la asociación de estos dos tratamientos, y no cada arma terapéutica por separado, contribuyen al aumento de forma significativa de la supervivencia global y del control local cuando se compara con la cirugía sola. Sin embargo este efecto aditivo de la QT y RT ha sido cuestionado por algunos.

La principal ventaja que ofrece el tratamiento postoperatorio es la correcta selección de los pacientes, al poder realizar una estadificación patológica de la pieza quirúrgica. Tiene como inconvenientes la considerable toxicidad que presenta: aguda, sobretodo gastrointestinal (tras la cirugía hay un descenso de las asas de intestino delgado en la pelvis) y hematológica que se cifra entre el 5-50% y crónica, fundamentalmente intestinal, con desarrollo de enteritis 4%, obstrucciones de intestino delgado 5%, estenosis rectales 5%, siendo más importante en pacientes mayores, y con técnicas de RT no cuidadosas. El segundo inconveniente es el deterioro en la calidad de vida de los pacientes, no bien analizado en las series publicadas, sobretodo en aquellos donde se ha tenido que realizar una amputación abdomino-perineal.

Los avances desde entonces se han dirigido hacia una mejor selección de los pacientes subsidiarios de tratamientos complementarios y hacia una optimización de cada arma terapéutica (cirugía, QT y RT), con especial énfasis en el papel de la RT para incrementar el porcentaje de cirugías conservadoras. De esta manera en la actualidad se puede decir que no existe una única aproximación terapéutica para todos los pacientes de alto riesgo, sino más bien un tratamiento a la medida de las características del paciente, de su tumor y también de la disponibilidad de cada centro (equipos quirúrgicos, oncólogos médicos y de RT).

6.2.1. Indicaciones del tratamiento radioterápico

Son subsidiarios de tratamiento radioterápico todos los pacientes con cáncer de recto, que presenten los **estadios II-III (T3-4 y/o N+)**. Sin embargo, en la actualidad hay que realizar las siguientes consideraciones:

1. Tras resección quirúrgica, los tumores pT3 N0 de localización en 1/3 superior; márgenes radiales, proximales y distales negativos y correctos, y sin características histológicas adversas (no invasión vascular o linfática, bien diferenciados), el riesgo de recidiva local es inferior al 10%. Por tanto hay que valorar en pacientes mayores o con patología médica severa asociada, que puede incrementar la toxicidad derivada del tratamiento RT, abstención del mismo (71).
2. Una técnica quirúrgica cuidadosa que incluya ETM reduce de forma significativa el riesgo de recidiva local, y de momento parece que la adición de RT en los estadios II-III sigue aportando beneficio (72).
3. Siempre que sea posible se debe realizar un tratamiento preoperatorio o neoadyuvante, debido a las ventajas funcionales (incremento de la conservación de esfínteres), biológicas (mayor eficacia biológica de la RT, que se traduce en un aumento del control local) y de toxicidad (irradiación de menor volumen de intestino delgado con un menor riesgo de enteritis residual) que presenta, respecto al tratamiento postoperatorio (73). Esto es especialmente importante en los tumores de tercio medio o inferior no subsidiarios de cirugía conservadora de inicio.

6.2.2. Radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto

a) Criterios de inclusión

1. Adenocarcinoma diagnosticado mediante biopsia, resecable.
2. Tumores T3- T4 y/o N+ sin metástasis a distancia.
3. Adecuado estado general: PS: 0-2 (ECOG).
4. Buena función esfinteriana.
5. Adecuada función hematológica, hepática y renal.
6. Consentimiento informado para cirugía, quimioterapia y radioterapia.

b) Criterios de exclusión

1. Antecedentes de radioterapia pélvica.
2. Mal estado general PS: 3-4.
3. Enfermedad concomitante grave.

c) Criterios de exclusión relativos

1. Múltiples cirugías abdominales.
2. Deterioro de la función intestinal (síndrome adherencial, enfermedad inflamatoria intestinal,...).

d) Evaluación diagnóstica

1. Tacto rectal (antes y después de la quimiorradioterapia).
2. Colonoscopia (al inicio y después de radioterapia).
3. TAC abdominopélvico (antes y después de quimiorradioterapia).
4. Ecografía endorrectal.
5. Marcadores tumorales (antes y después de tratamiento neoadyuvante).
6. RM pélvica en tumores donde no se pueda realizar una ecoendoscopia rectal.

6.2.3. Consideraciones técnicas del tratamiento radioterápico

Se realizará RT tridimensional conformada. Para ello la planificación del tratamiento RT se realizará con apoyo de la TAC, administrándose contraste yodado oral e intravenoso.

Se definen los siguientes volúmenes blancos de planificación de tratamiento (PTV) (74):

a) PTV₁

Corresponde a un volumen pélvico que incluye el tejido blando mesorrectal, la anastomosis en el caso de la RT postoperatoria, la pared pélvica, en especial el espacio presacro hasta el promontorio sacro, y las cadenas ganglionares de drenaje (ganglios linfáticos perirrectales inclui-

dos en el tejido mesorrectal, presacros, obturadores y los pertenecientes a las cadenas ilíacas internas). Es recomendable la utilización de 4 campos (1 anteroposterior; 1 posteroanterior y 2 laterales) conformados, utilizando una técnica isocéntrica, aunque también se puede utilizar 3 (uno posterior y dos laterales).

b) PTV₂

El segundo PTV corresponde a la sobreimpresión del volumen tumoral o del lecho tumoral en la RT postoperatoria (convenientemente delimitado mediante *clips* quirúrgicos durante la cirugía, y/o las pruebas de imagen preoperatorias que aporte el paciente, generalmente TAC) y del área ganglionar estrechamente adyacente (generalmente un campo de 8x8 cm). Se utilizan 2 campos laterales según técnica isocéntrica, y se administra a dicho volumen una dosis de 540 cGy (dosis total a dicho volumen de 50,4 Gy). Fraccionamiento de 3x180 cGy, si no existe enfermedad residual, en los casos en que la haya se puede incrementar la dosis total a 54-60 Gy, siempre y cuando se pueda excluir el intestino delgado.

ENERGÍA: Se recomienda la utilización de fotones de alta energía según dosimetría.

6.2.4. Órganos críticos

Intestino delgado: Es el principal órgano crítico. El volumen incluido en el campo de irradiación y la dosis administrada son los principales factores determinantes del riesgo de toxicidad crónica. La administración de contraste yodado oral durante la simulación, permite realizar una dosimetría donde se excluya en lo posible la mayor cantidad del mismo.

6.2.5. Integración con el tratamiento quimioterápico

Se debe realizar de forma simultánea o concurrente con el tratamiento quimioterápico, siendo aconsejable la utilización de agentes radiosensibilizantes.

6.2.6. Toxicidad

a) Toxicidad aguda

Son comunes durante el tratamiento, generalmente son transitorias y se resuelven en unas cuantas semanas (de 1 a 3 semanas) tras finalizar la irradiación, mientras tanto sólo requieren un tratamiento sintomático y en algunos casos una suspensión temporal del tratamiento radioterápico (generalmente 1 semana). En los tratamientos combinados con quimioterapia su incidencia se aumenta de forma significativa. Se describen:

1. Alteraciones intestinales: diarrea, dolor abdominal, tenesmo rectal, proctitis.
2. Alteraciones urinarias: disuria, polaquiuria, tenesmo, hematuria ocasional. Alteraciones cutáneas: dermatitis en el campo de tratamiento, con eritema de diferente intensidad.
3. Alteraciones hematológicas: leucopenias, trombopenias.

b) Toxicidad crónica

Son menos frecuentes que las complicaciones agudas, pero sustancialmente más serias. Suelen comenzar entre la 6-18 semana tras completar la irradiación, quedando plenamente establecidas a partir de los 90 días. Su mecanismo de actuación es a través del daño producido a nivel del tejido vascular y de soporte estromal de los tejidos. En la irradiación pélvica el órgano crítico más radiosensible es el intestino delgado. El volumen de este órgano incluido en el campo de tratamiento es un factor decisivo en la producción del daño radioinducido. No obstante, con las técnicas de optimización de tratamiento su incidencia es <5%. La existencia de cirugías previas con desarrollo de síndrome adherencial sintomático elevan el riesgo de forma significativa (10-12%). Clínicamente se manifiesta en forma de enteritis, adhesiones y obstrucciones que en algunos casos llegan a requerir cirugía.

Otras complicaciones crónicas son el retraso en la epitelización de la herida perineal, afectación vesical con atrofia y sangrado, afectación de la vasculatura que soporta los tejidos estromales, proctitis y esterilidad

(debido a la irradiación pélvica en las mujeres y a la irradiación escrotal en los hombres).

6.2.7. Autorización de tratamiento

Es necesario el consentimiento informado del paciente para la realización de cualquier tratamiento radioterápico.

6.3. CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

En estos casos es preferible comenzar con la realización de un tratamiento radioterápico (preoperatorio), debido a que la cirugía no siempre técnicamente es posible de realizar; y cuando se lleva a cabo deja con frecuencia enfermedad residual en la pelvis y origina una importante morbilidad.

Los objetivos de la irradiación serán por una parte hacer estos tumores reseables (esto se consigue en el 48-64% de los casos), y disminuir la incidencia de fallos locales.

El tratamiento óptimo requiere dosis elevadas (de al menos 45 Gy), debiéndose esperar entre 4-6 semanas entre la finalización de la radioterapia y la cirugía, para conseguir una respuesta tumoral máxima. El resto de las consideraciones técnicas son similares a las descritas en el capítulo de la RT preoperatoria.

De esta manera se consiguen resecciones quirúrgicas completas con márgenes negativos en casi el 64% de los casos, aunque a pesar de esto la incidencia de fallos locales y la supervivencia a los 5 años es del 25-55% (dependiendo del grado de fijación tumoral) y del 20% respectivamente.

Con la adición de quimioterapia sistémica se mejoran los índices de reseabilidad y de control local.

6.4. TRATAMIENTO PALIATIVO

El tratamiento radioterápico con intención paliativa está indicado en los siguientes casos:

1. Enfermedad locorregional masiva o pelvis congelada.
2. Enfermedad metastásica con recidiva pélvica sintomática (dolor no controlado con analgesia habitual, sangrado u obstrucción).

Es muy útil para mejorar los síntomas derivados la enfermedad pélvica. Se puede utilizar sólo o asociado a un tratamiento quimioterápico. En general el tratamiento se administra a un volumen blanco pélvico, que a veces se amplía a región perineal si el paciente es portador de una resección abdomino-perineal. Se utilizan fotones de alta energía. La dosis suele oscilar entre 40-50 Gy, variando el fraccionamiento de uno clásico (5x180 cGy) cuando se asocia a un tratamiento quimioterápico y el paciente presenta un buen estado general, a un fraccionamiento acelerado (10x300 cGy) cuando se utiliza de forma exclusiva y/o el paciente presenta mal estado general.

7. SEGUIMIENTO

El objetivo del seguimiento es diagnosticar la recidiva del CCR en un estadio potencialmente curable y detectar otros cánceres primarios. El estudio Cochrane sobre el seguimiento para pacientes tratados por CCR no metastásico llega a la conclusión de que hay un beneficio global en la supervivencia al intensificar el seguimiento de pacientes después de la cirugía curativa (75).

Los programas de seguimiento del CCR deben basarse en los patrones anatómicos y temporales de recidiva del tumor. La fase más importante del seguimiento son los primeros 2-3 años después de la extirpación del tumor primario, ya que durante ese tiempo se manifestará la mayoría de las recidivas (76). El hígado es la localización más frecuente de las metástasis del cáncer de colon. Un 5% de estos pacientes tendrán metástasis hepáticas distribuidas dentro del hígado de una forma que las hace susceptibles de extirpación quirúrgica.

No existe una pauta totalmente bien establecida, pero puede plantearse una serie de pruebas diagnósticas buscando el equilibrio entre rendimiento, coste y aceptación por parte del paciente. Se debe de realizar una **historia detallada**, haciendo hincapié sobre cambios en el ritmo intestinal o presencia de sangre en heces y en la presencia de cambios en el ritmo y dolor en región perineal, sensación de pesadez en el periné en las AAP.

La **colonoscopia** es el mejor método para el diagnóstico de la **recidiva local o el cáncer metacrónico** (nuevo tumor colónico aparecido en una localización distinta de donde estaba la neoplasia inicial). Todos los pacientes deben de tener una colonoscopia completa pre ó perioperatoria (a los 6-12 meses de la intervención quirúrgica) libre de pólipos. En el cáncer de colon, se recomienda colonoscopia cada 3-5 años para la detección de nuevos cánceres ó pólipos. En el carcinoma de recto, si no ha recibido radiación pélvica, se sugiere rectosigmoidoscopia a intervalos periódicos.

La **ecografía** o la **TAC abdominal** son las exploraciones de elección para la detección de **metástasis hepáticas**. La TAC permite explorar la zona pélvica en vistas a posibles recurrencias en esta localización cuando se trate de cáncer de recto.

La **determinación sérica del CEA** es tal vez el método más eficaz y con una mejor relación coste-beneficio para su utilización habitual como método de **detección precoz de recidivas**. Antes de la cirugía, los niveles séricos de CEA tienen valor pronóstico, al relacionarse con la masa tumoral. Postoperatoriamente, la persistencia de niveles elevados de CEA a las 3-4 semanas de la intervención y su paulatino incremento hacen sospechar la existencia de algún resto tumoral, local o a distancia. El 85% de los pacientes que han desarrollado metástasis presentan incrementos de CEA; la cuantificación periódica de este marcador tumoral es de utilidad en el control evolutivo. Ante la elevación del CEA, se deben de realizar 2-3 determinaciones seguidas, con un mes de diferencia cada una, a fin de poder valorar la tendencia alcista del mismo, y que no sea una elevación esporádica debido a cualquier cuadro intercurrente.

Ante la elevación persistente de los niveles de CEA sin que las pruebas diagnósticas hayan localizado el tumor, se debe de realizar un PET.

Un seguimiento individualizado para cada paciente, basado en unos factores de riesgo perfectamente estratificados, puede minimizar el seguimiento para pacientes con bajo riesgo, para concentrarlo en pacientes con alto riesgo de recidiva.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, France, IARC Press, 2001.
2. Douglas KR, Jonson DA, Lierman DA et al. Colorectal Cancer Prevention 2000: Screening Recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868-877.
3. Markowitz AJ, Winawer SD. Screening and Surveillance for Colorectal Cancer. *Semin Oncol* 1999;26:485-498.
4. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer proposed by the international Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
5. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762.
6. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR et al. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
7. Glick SN, Ralls PW, Balfe DM et al. Screening for colorectal cancer: American College of Radiology, ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000;215 Suppl: 231-237.
8. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC 3rd et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341:1496-1503.
9. Ferrucci JT. Colon Cancer Screening with Virtual Colonoscopy: Promise, Polyps, Politics. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:975-988.
10. Kim NK, Kim MJ, Park JK et al. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 2000;7:732-737.
11. Caseiro-Alves F, Gonçalves M, and Cruz L. Water enema computed tomography (WE-CT) in the local staging of low colorectal neoplasms: comparison with transrectal ultrasound. *Abdom Imag* 1998;23:370-374.
12. International Union Against Cancer: TNM atlas: illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. En: Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch editores. 4.ª ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 1997;100-106.
13. International Union Against Cancer: TNM classification of malignant tumours. En: Sobin LH, Wittekind Ch, editores. 6.ª ed. New York: Wiley-Liss 2002;1-15:66-69.
14. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Annals of Surgery* 1954;139:846-851.
15. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Path Lab Med* 2000;124:979-994.
16. Cawkwell L, Gray S, Murgatroyd H et al. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut* 1999;45:409-415.

17. Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R et al. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1248-1255.
18. Heald RJ, Ryall RHD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-1482.
19. Bleday R, Breen E, Jessup M et al. Prospective evaluation of local excision for small rectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1997;40 (4):388-392.
20. Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1064-1071.
21. Willett G, Compton CC, Shellito PC et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73(11):2716-2720.
22. Franklin ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D et al. Prospective comparison of open vs laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 1996;39(10 Suppl):S35-S46.
23. Fong Y, Fortner J, Sun R et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999;230:309-321.
24. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal metastases. *Br J Surg* 1999;86:158-169.
25. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1449.
26. Chau I, Cunningham D. Adjuvant Chemotherapy in colon cancer: State of the Art. Educational Book. *Am Soc Clin Oncol* 2002;228-239.
27. Wolmark N et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;248:(abstr 3508).
28. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:696-704.
29. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
30. de Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol* 2007;25(18S):(abstr 4007).
31. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2198-2204.
32. Díaz-Rubio E, Abad A, Antón A et al. A panel discussion of controversies and challenges in the adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2005;7(1):3-11.
33. van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (PETACC 3). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;3(abstr LBA8).
34. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomized trial of LV5-FU2+CPT-11 vs LV5-FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;246(abstr 3502).
35. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-3461.

8. Bibliografia

36. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004;351:1731-1740.
37. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-522.
38. Giacchetti S, Iltzhaki M, Gruia G et al. Long-term survival of patients with irresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-669.
39. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A et al. Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
40. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10: 896-903.
41. Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer: *J Clin Oncol* 1998;16:301-308.
42. van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J 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;19:4097-4106.
43. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil and Leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19: 2282-2292.
44. Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from two large phase III trials. *Eur J Cancer* 2002;38:15-20.
45. de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
46. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-147.
47. Sastre J, Massuti B, Tabernero JM 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). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;252(abstr: 3524).
48. Ducreux M, Adenis A, Bennouna J et al. Phase III, randomized, open-label study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) first-line treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCR): Findings from an interim safety analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;270(abstr: 3596).
49. Martoni A, Pinto C, di Fabio F et al. Phase II randomized trial on proctected 5-fluorouracil infusion plus oxaliplatin (FOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment in advanced colorectal cancer (ACRC): Preliminary results of the Italian FOCA Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;275(abstr: 3617).
50. Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer: 1998;352:1407-1412.

51. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer: Lancet 1998;352:1413-1418.
52. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. Lancet 2000;355:1041-1047.
53. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000;343:905-914.
54. Mayer A, Takimoto M, Fritz E et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer: Cancer 1993; 71:2454-60.
55. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2003;3:11-22.
56. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer 2007;7:295-308.
57. Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: A review. Cancer Res 1989;49:4682-4689.
58. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: The first 30 years. Nat Rev Cancer 2003;3:459-65.
59. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al. K-ras wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol 2008;19(3):508-15.
60. van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. J Clin Oncol 2007;25: 164s(abstr: 4000).
61. van Cutsem E, Lang I, D'Haens G et al. K-ras status and efficacy in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. J Clin Oncol 26(15S):5s;2008(abstr: 2).
62. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. K-ras status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. J Clin Oncol 2008;26(15S):178s(abstr: 4000).
63. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type K-ras is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(10):1626-34.
64. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. Cancer Res 1995;55:3964-3968.
65. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology 1998;55:575-581.
66. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26(12):2013-2019.
67. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25(12):1539-1544.

8. Bibliografía

68. Willet C, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch C, Donaldson G. Local failure following curative resection of colonic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:645.
69. Willet CG, Kaufman DS, Efid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11: 1112.
70. National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990; 234:1444-1450.
71. Willet CG, Badizadegan K, Ancukiewwicz M, Shellito P. Prognostic factors in stage T3 N0 rectal cancer: Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167-173.
72. Kapiteeijn E, Maarijnem C, Nagtegaal I, Putter H, Steup W, Wiggers T, Rttten H, Pahlman L, Glimelius B, Krieken H, Leer L, van de Velde C, For the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for the resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345: 638-646.
73. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 2004;351:1731-1740.
74. Pérez Escutia MA, Ruiz Pérez de Villar MJ, Corona Sánchez JA et al. Volúmenes Blanco en Radioterapia Conformada. Visto Bueno Equipo Creativo. En Samper Ots 2006;P 87-106.
75. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Estrategias de seguimiento para pacientes tratados por cáncer colorrectal no metastásico. (translated Cochrane Review). In The Cochrane library. Oxford: Update Software.
76. Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis colon Rectum* 1993;36:280-286.



FUNDACIÓN
MUTUA MADRILEÑA

Oncosur 