

## Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México

Laura Torrecillas-Torres<sup>1\*</sup>, Guadalupe Cervantes-Sánchez<sup>1</sup>, Eduardo Cárdenas<sup>2</sup>, Braulio Martínez<sup>3</sup>, Juan Armando Reyes-Pérez<sup>4</sup>, Iván Casanova Sánchez<sup>5</sup>, Ignacio Adame-González<sup>6</sup>, Angélica I. Hernández-Guerrero<sup>7</sup>, Javier Melchor-Ruan<sup>8</sup>, Horacio López-Basave<sup>9</sup>, A. Farías-Alarcón<sup>10</sup>, Armando Fernández-Orozco<sup>11</sup>, Germán Calderillo-Ruiz<sup>12</sup>, Alberto Pimentel-Rentería<sup>13</sup>, Fidel David Huitzil-Meléndez<sup>14</sup> y Aura Erazo Valle-Solís<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Cirugía Oncológica; <sup>2</sup>Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>3</sup>Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>4</sup>Unidad de Resonancia Magnética, Instituto Nacional De Cancerología; <sup>5</sup>Radiología Intervencionista, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>6</sup>Medicina Nuclear, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>7</sup>Endoscopia; <sup>8</sup>Tumores de Tubo Digestivo y Hepatopancreatobiliar, Instituto Nacional de Cancerología; <sup>9</sup>Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología; <sup>10</sup>Cirugía Robótica; <sup>11</sup>Radioterapia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; <sup>12</sup>Unidad Funcional de Gastro-Oncología, Instituto Nacional de Cancerología; <sup>13</sup>Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; <sup>14</sup>Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>15</sup>División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México

### Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa mundial de muerte y afecta principalmente a mayores de 50 años, aunque en los últimos años se ha detectado un aumento de la incidencia en menores de esta edad. En el CCR es muy importante la prevención, la detección y tratamiento precoces con el fin de limitar su evolución. Los avances científicos y técnicos ocurridos en los últimos años han propiciado la elaboración de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del CCR aplicables a la población mexicana y realizadas por un grupo de expertos mexicanos de todas las áreas implicadas en el cuidado de estos pacientes. A continuación, se presentan las recomendaciones del panel multidisciplinario mexicano de expertos en CCR.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal. Recomendaciones. Diagnóstico. Tratamiento. México. Multidisciplinario.

### Recommendations for diagnosis and treatment of colon and rectal cancer in Mexico

### Abstract

Colorrectal cancer (CRC) is the third cause of death worldwide, affecting mainly persons over 50 years, although in recent years has been detected an increased incidence in people under this age. In the CRC, prevention, early detection and treatment are very important in order to limit its evolution. The scientific and technical advances occurred in recent years have led to the development of recommendations for the diagnosis and treatment of CRC applicable to the Mexican population and carried out by a group of Mexican experts from all areas involved in the care of these patients. Following are the recommendations of the Mexican multidisciplinary panel of experts in CCR.

**Key words:** Colorrectal cancer. Recommendations. Diagnosis. Treatment. Mexico. Multidisciplinary.

### Correspondencia:

\*Laura Torrecillas-Torres

E-mail: torrecillas.laura03@gmail.com

Fecha de recepción: 13-09-2019

Fecha de aceptación: 19-09-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.M19000187

Disponible en internet: 16-10-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:265-327

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## 1. Introducción

El cáncer de colon y recto o cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más frecuentes entre la población, que afecta principalmente a adultos a partir de los 50 años, aunque en los últimos años se ha podido constatar un aumento de su incidencia en personas más jóvenes. Al mismo tiempo, también se ha observado un incremento acentuado y rápido tanto de la incidencia como de la mortalidad en países con un índice de desarrollo medio-alto como los países de la Europa del Este, Asia y Latinoamérica. Sin embargo, en los países con un índice de desarrollo elevado, como algunos países de la Europa Occidental, EE.UU., Australia y Nueva Zelanda, los índices de incidencia y mortalidad se han estabilizado o incluso han disminuido, debido en parte a los programas de detección precoz y de prevención, así como a los avances en el tratamiento con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) y los avances realizados en el tratamiento farmacológico.

Debido a dichos avances y con el fin de unificar criterios, se reunió a un grupo multidisciplinario de expertos mexicanos en CCR responsables de elaborar unas recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del CCR aplicables a la población mexicana.

## Metodología

Las recomendaciones han sido elaboradas por un grupo multidisciplinario de expertos mexicanos implicados en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CCR, en la que estaban representados cirujanos, patólogos, radiólogos, radioterapeutas y endoscopistas seleccionados por una coordinadora.

Antes de la reunión presencial se elaboró un cuestionario específico para cada una de las áreas seleccionadas, con el fin de conocer previamente la opinión de los expertos sobre cada uno de los temas seleccionados. Al mismo tiempo se elaboró un documento inicial básico que se utilizó como guías de trabajo. Ambos documentos fueron remitidos a los expertos en formato electrónico.

Durante la reunión presencial de dos días se distribuyó a los miembros del panel de expertos en distintas mesas de trabajo, cada una de ellas relacionada con su especialidad. Durante la primera jornada, los expertos procedieron a revisar la parte del documento correspondiente a su área, así como la bibliografía con el fin de elaborar las recomendaciones.

Se solicitó al panel de expertos que, junto a las recomendaciones, se indicara el grado de evidencia de

cada una de ellas, basándose en los niveles de evidencia de la *US Agency for Health care Reserch and Quality*<sup>1</sup> según se muestran en las [tablas 1.1-1.3](#).

La segunda jornada de trabajo se realizó en forma plenaria, donde un representante de cada mesa presentó las conclusiones/recomendaciones correspondientes, sometiéndolas a discusión y votación posterior con el objetivo de consensuarlas.

A continuación se presentan las recomendaciones del panel multidisciplinario mexicano de expertos en CCR.

## 2. Epidemiología, diagnóstico temprano y factores de riesgo

### Epidemiología

En el mundo se diagnostican 1,849,518 nuevos casos de CCR, lo que representa en frecuencia el tercer tipo de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer, con 880,792 muertes<sup>1</sup>. Las tasas de incidencia y mortalidad por CCR ha aumentado en países con un índice de desarrollo medio-alto, como los países de la Europa del Este, Asia y Latinoamérica. Sin embargo, hay excepciones como EE.UU., Australia y Nueva Zelanda, donde las tasas se han estabilizado o incluso han disminuido, debido en parte a los programas de detección precoz y de prevención, así como a los avances en el tratamiento con QT y RT<sup>2</sup>.

En México, el CCR es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 14,900 casos nuevos cada año, lo que representa el 7.8% de todas las neoplasias, siendo con 5,700 muertes la sexta causa de mortalidad, lo que representa el 7.41% de las muertes por cáncer en México<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad por CCR en México ha ido aumentando con los años, de 2.6 muertes por cada 100,000 habitantes en el año 2000 a 4.8 muertes por 100,000 habitantes en el año 2015<sup>3</sup>.

La edad promedio de diagnóstico de CCR es de 68 años en hombres y de 72 años en mujeres, sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia en personas menores de 50 años. Respecto a su localización, un 41% aproximadamente se desarrollan en el colon proximal, un 22% en el colon distal, un 28% en el recto y un 8% en otros sitios<sup>4</sup>.

En población hispana, el 38% de los pacientes se diagnostican con enfermedad localizada, el 36% con enfermedad regional y el 21% con enfermedad a distancia. Uno de los principales factores pronósticos es el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, ya que la supervivencia a cinco años alcanza el 91%

**Tabla 1.1.** Certeza de beneficio neto y magnitud del beneficio neto

Calidad de la evidencia	Beneficio neto sustancial	Beneficio neto moderado	Beneficio neto pequeño	Beneficio neto nulo o negativo
Alta	A	B	C	D
Moderada	B	B	C	D
Baja	Insuficiente			

**Tabla 1.2.** Significado de los grados de recomendación

Recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios)
B	Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios)
C	Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general)
D	Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios)
I	Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado

**Tabla 1.3.** Fortaleza de la evidencia. Grados y definiciones

Grado	Definición
Alto	El cuerpo de evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los hallazgos son estables (es decir, otro estudio no cambiaría las conclusiones)
Moderado	El cuerpo de evidencia tiene algunas deficiencias. Creemos que es probable que los resultados sean estables, pero quedan algunas dudas
Bajo	El cuerpo de evidencia tiene deficiencias importantes o numerosas (o ambas). Creemos que se necesita evidencia adicional antes de concluir que los hallazgos son estables o que la estimación del efecto es cercana al verdadero efecto
Insuficiente	No hay evidencia disponible o el cuerpo de evidencia tiene deficiencias inaceptables, lo que nos impide llegar a una conclusión

cuando se detecta en un estadio localizado, el 71% cuando se detecta afección regional baja y el 17% cuando existe enfermedad a distancia, por lo que el diagnóstico temprano es fundamental<sup>4</sup>.

## Factores de riesgo

### Recomendación

– Los factores de riesgo deben evaluarse en la historia clínica y exploración física del paciente, orientando a modificar los factores de riesgo modificables y orientación genética ante la sospecha de síndromes hereditarios. (Grado 1C)

Varios síndromes genéticos se asocian con un incremento en el riesgo de CCR y son responsables del 5-10% de los casos. El síndrome de Lynch se caracteriza por mutaciones en los genes *MMR* (*mismatch repair*), el riesgo que presentan estos pacientes de desarrollar CCR en el transcurso de su vida es del 50-80%, con una edad promedio de 40 años al diagnóstico de CCR. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) por mutación en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*) se caracteriza por el desarrollo de cientos o miles de pólipos adenomatosos en el colon y recto con mayor riesgo de presentar CCR a partir de los 20 años de edad. El síndrome de Peutz-Jeguer se debe a mutaciones en el gen *STK11* (*serine/threonine kinase 11*), y los pacientes presentan un 40% de riesgo de desarrollo de CCR en el transcurso de la vida. El síndrome de poliposis juvenil, debido a la presencia de mutaciones en el gen *SMAD4* (*mothers against decaplegic homolog tipo 4*) o en el gen *BMPRI1A* (*bone morphogenetic protein receptor 1A*), predispone al desarrollo de pólipos hamartomatosos y se asocia con un 40-70% de riesgo de CCR. El síndrome de Cowden, por mutaciones en la proteína PTEN (fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa), tiene un riesgo acumulativo de cáncer a la edad de 70 años del 90%, con un riesgo de desarrollar CCR del 15% a lo largo de la vida del paciente<sup>5</sup>.

El 90% de los casos de CCR son esporádicos y se asocian a distintos factores de riesgo que incluyen la edad, ingesta de carnes procesadas, dieta rica en grasa y baja en fibra, tabaco, alcohol, obesidad, sedentarismo, diabetes y síndrome metabólico<sup>6</sup>. Finalmente, los procesos de inflamación crónica aumentan el riesgo de CCR, de los cuales el más ampliamente reconocido como un importante factor de riesgo es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>7,8</sup>.

## Diagnóstico temprano

### Recomendación

- Clasificar el riesgo de CCR de cada uno de los pacientes en uno de los siguientes grados basado en los factores de riesgo: promedio, intermedio o alto. (Grado 1B)

Las guías de manejo endoscópico del CCR de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal identifican grupos de riesgo para el desarrollo de lesiones pre malignas y CCR<sup>9</sup>:

- Riesgo promedio. Individuos mayores de 50 años asintomáticos y sin antecedentes de riesgo para CCR.
- Riesgo intermedio. Individuos con antecedentes familiares o personales de CCR o pólipos colónicos.
- Riesgo alto. Individuos con síndromes hereditarios como PAF, EII y síndrome de Lynch.

### Recomendación

- Plantear el método de tamizaje de acuerdo con el riesgo del paciente, individualizando para cada paciente. En pacientes con riesgo promedio, el tamizaje se debe realizar a partir de los 50 años. En riesgo intermedio/alto a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad del familiar con antecedente de CCR, cualquiera que sea primero. (Grado 1B)
- No se recomienda tamizaje después de los 80 años de edad en pacientes de riesgo promedio que han tenido un seguimiento regular y después de los 85 años en riesgo promedio sin seguimiento previo y buen estado funcional o riesgo intermedio/alto. (Grado 1B)

No existe un protocolo de tamizaje ideal y debe adaptarse a cada caso particular, siendo fundamental el buen cumplimiento del paciente. En pacientes de riesgo promedio se puede iniciar el tamizaje después de los 50 años de edad. A pesar de haberse observado un incremento en la incidencia de CCR en menores de 50 años, en la actualidad no hay suficiente evidencia

para iniciar tamizaje antes de esta edad. En los pacientes de riesgo intermedio el tamizaje puede iniciarse a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad del familiar con antecedente de CCR, cualquiera que sea primero<sup>10</sup>. En los pacientes de alto riesgo puede iniciarse incluso antes dependiendo el caso.

### Recomendación

- Individualizar el protocolo de tamizaje, dando prioridad al cumplimiento del paciente. Combinar la detección de sangre oculta en heces (SOH) de manera anual y colonoscopia cada 10 años o en caso de SOH positiva. (Grado 1B)

La detección de SOH es una prueba no invasiva ampliamente utilizada en el tamizaje de CCR, seguida por la colonoscopia en caso de un resultado positivo. La prueba tipo guayaco tiene una sensibilidad diagnóstica para el CCR entre el 37 y el 80%<sup>11</sup>. La prueba de SOH inmunológica (SOHi) tiene mejor rendimiento diagnóstico. Un metaanálisis reportó que una prueba positiva se asocia a una razón de momios (RM) de 1.46 con una sensibilidad del 73% (IC 95%: 63,4 a 80,8%) y especificidad del 94,8% (IC 95%: 94,6 a 95,1%) para la detección de CCR y/o adenomas<sup>12</sup>.

La colonoscopia se considera el estándar de oro para la detección de CCR, con una sensibilidad mayor al 95%. Además, tiene un papel importante en la localización de las lesiones, facilitando su correcta ubicación durante la cirugía, principalmente en lesiones planas o pequeñas, pues ofrece la posibilidad de realizar marcaje de estas mediante la colocación de clips metálicos y/o tatuajes con tinta india. Varios estudios han demostrado que la colonoscopia con polipectomía reduce significativamente la incidencia y la mortalidad del CCR hasta en un 58 y 64% respectivamente<sup>13</sup>. El intervalo de repetición de colonoscopia puede ser cada 10 años en casos en los que no se detectan lesiones aparentes, basado en la evidencia que indica que la transformación de un pólipo adenomatoso a cáncer invasivo requiere en promedio 10 años<sup>14</sup>.

Los pacientes mayores de 80 años de edad tienen mayor riesgo de complicaciones por la realización de colonoscopia<sup>15,16</sup>. Tomando en consideración la expectativa de vida de la población general y la historia natural del CCR, se considera conveniente detener el tamizaje a partir de los 80 años y solo en algunos pacientes con buen estado funcional, sin comorbilidades y que no se hubieran realizado tamizaje previamente, podría considerarse hacerlo.

## Recomendación

- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de forma general de la colonografía mediante tomografía computarizada (colo-TC), la cápsula endoscópica de colon (CCE) y los test de marcadores moleculares en sangre, como la detección en ácido desoxirribonucleico (ADN) o en sangre del gen circulante de la septina metilada 9 (*SEPT9*). Su uso queda limitado a casos específicos. (Grado 2C)

Existen alternativas a la colonoscopia como la colo-TC, enema de bario o la CCE. Al seleccionarlas deben considerarse sus desventajas y limitaciones, como la incapacidad para tomar tejido y remover pólipos por parte de los métodos no invasivos, o bien las tasas y factores asociados a falla o éxito de la colonoscopia para realizar un examen completo del colon<sup>9</sup>.

La sensibilidad de la CCE de primera generación para la detección de CCR fue subóptima en comparación con la de la colonoscopia<sup>17,18</sup>. Aunque para la segunda generación se ha documentado una sensibilidad de hasta el 100%<sup>19,20</sup>, se requieren datos de un mayor número de pacientes para poder recomendar su uso generalizado.

La prueba de ADN en heces no se considera un método adecuado y fiable para el tamizaje de CCR. Un metaanálisis de 14 estudios que incluyó 5,876 pacientes calculó que esta prueba tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 92% para el diagnóstico de adenomas y CCR en pacientes con riesgo promedio<sup>21</sup>. La sensibilidad (75%) y especificidad (91%) de la prueba de ADN en heces en pacientes con riesgo alto (antecedente de sangrado de tubo digestivo, antecedente personal o familiar de CCR o pólipos adenomatosos, presencia de EII o síndromes polipósicos familiares) son elevadas y pueden considerarse en el abordaje diagnóstico<sup>9</sup>.

El único producto de ADN en heces aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) es el Cologuard<sup>MR</sup>, recomendándose realizar el estudio cada tres años. Debido a la mayor sensibilidad de las pruebas de ADN en heces (Cologuard<sup>MR</sup>), estas pueden ser una buena opción para el seguimiento de pacientes cuya colonoscopia inicial fue negativa, o en aquellos pacientes con mala preparación intestinal o incapacidad del endoscopista para visualizar el ciego, así como en pacientes con riesgo alto de CCR<sup>22</sup>.

## 3. Patología

Aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas colorrectales corresponden a adenocarcinomas<sup>1</sup>.

La variante más frecuente es la intestinal, que, según el porcentaje de componente glandular, se clasifica en bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. Otras variantes aceptadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud) son el adenocarcinoma mucinoso (que debe contener más del 50% de este componente en la neoplasia), medular, con células en anillo de sello (con más de 50% de este componente) y adenoescamoso. Otros carcinomas sin diferenciación glandular menos frecuentes son el carcinoma epidermoide, el carcinoma neuroendocrino y el carcinoma indiferenciado<sup>2</sup>.

## Recomendación

- Identificar y discriminar los adenocarcinomas de otros carcinomas y de otras neoplasias malignas de colon y recto.

## Subtipos morfológicos de cáncer colorrectal

Existen diferencias en la frecuencia de los tipos histológicos dependiendo de la región del colon afectado (colon derecho o izquierdo). En colon izquierdo es más frecuente la variante clásica intestinal precedida de pólipos adenomatosos, mientras que en el colon derecho son más frecuentes las variantes mucinosas, medulares y en anillo de sello<sup>3</sup>. En esta región son más frecuentes los pólipos serrados como lesión precursora<sup>4</sup>. Esta diferencia morfológica se acompaña de diferencias en los mecanismos moleculares que desencadenan las neoplasias, siendo más frecuentes la inestabilidad cromosómica en el colon izquierdo mientras que en el colon derecho lo es la inestabilidad de microsatélites<sup>4</sup>. De tal forma, se han identificado algunas características histológicas de estas neoplasias (Tabla 3.1).

## Recomendación

- Se recomienda subclasificar los fenotipos histológicos de adenocarcinoma colorrectal porque tienen características moleculares, pronósticas y terapéuticas distintivas.

## Metodología para procesamiento de las muestras

### GENERALIDADES

Todas las muestras recibidas para estudio histopatológico deben estar claramente identificadas con el



**Tabla 3.1.** Características histológicas de los carcinomas con/sin inestabilidad microsatelital

Inestabilidad microsatelital	Estabilidad microsatelital
Bien o poco diferenciado	Moderadamente diferenciados
Fenotipo mucinoso	
Fenotipo de células en anillo de sello	
Patrón de crecimiento bien circunscrito	Patrón de crecimiento infiltrante
Reacción inflamatoria tipo enfermedad de Crohn	Ausencia de cambios tipo enfermedad de Crohn
Linfocitos intratumorales prominentes	Falta de linfocitos intratumorales
Ausencia de necrosis «sucia»	Abundante necrosis «sucia»
Heterogeneidad histológica	
Lesiones precursoras serradas	
Mayor frecuencia en lado derecho	

nombre completo del paciente, edad, sexo, datos clínicos generales y antecedentes de importancia (historia familiar, presencia de pólipos, cirugía previa, tratamientos previos). Se recomienda que las piezas quirúrgicas sean enviadas de inmediato en fresco para su estudio. Las biopsias y mucosectomías es necesario que sean fijadas con formol al 10% amortiguado con *buffer* de fosfatos<sup>5</sup>. El tiempo de fijación óptimo mínimo es de 4 horas y máximo de 48 horas, particularmente si se requieren estudios de biología molecular, debido a que el formol puede producir daño al ADN y al ARN.

### Recomendación

- Preservar inmediatamente el tejido en formol amortiguado al 10% para estudio histopatológico y molecular.

### Biopsia endoscópica

Deben de fijarse de inmediato para evitar cambios por autólisis, los cuales comienzan inmediatamente después de obtener la muestra. Algunos autores recomiendan realizar hasta 6-10 biopsias<sup>5-9</sup> de la lesión para establecer un diagnóstico de carcinoma, sin embargo, con un solo fragmento con neoplasia es suficiente para establecer el diagnóstico definitivo. La biopsia endoscópica nos permitirá en la mayoría de los

casos identificar la neoplasia maligna, sin embargo, dado que mide alrededor de 3 mm, solo evalúa el tumor en su superficie. Esto es de importancia porque no es posible evaluar la extensión de la neoplasia maligna. Otro problema en adenomas de gran tamaño radica en la imposibilidad de evaluar la presencia de neoplasia maligna en la profundidad de la lesión.

### Pólipos

Al igual que las biopsias, deben fijarse de inmediato. En caso de ser pediculados se entinta el pedículo y los sésiles de la base. Se recomienda incluir en su totalidad, perpendiculares al eje del lecho quirúrgico. En el estudio de los pólipos es importante identificar lesiones neoplásicas y la extensión de la invasión.

### Producto de mucosectomía

Estos especímenes deben fijarse de inmediato en una superficie plana y firme. Se recomienda que el endoscopista identifique y refiera los márgenes. Después de una o dos horas se entintan márgenes y lecho quirúrgico y se incluye en lo posible toda la pieza quirúrgica, para evaluar el tipo de neoplasia y extensión de la invasión.

### Resecciones quirúrgicas

Pueden incluir colectomía subtotal o total, resección anterior baja, resección abdominoperineal o alguna otra variante quirúrgica. Son de particular importancia porque el diagnóstico de carcinoma en la mayoría de los casos es conocido, por lo cual la importancia del estudio es identificar los factores pronósticos y predictivos (Tabla 3.2). Estos parámetros son importantes para estadiar adecuadamente las neoplasias de acuerdo con el sistema TNM vigente. En el presente consenso se utiliza el TNM 8.<sup>a</sup> edición. En condiciones ideales, se debe recibir la pieza en fresco, sin «incisiones», para observación y procesamiento por el patólogo. Este procesamiento se lleva a cabo de acuerdo con guías del CAP<sup>9</sup>.

### Resecciones quirúrgicas con tratamiento neoadyuvante

En estos casos, como en las piezas quirúrgicas sin neoadyuvancia, es necesario evaluar los mismos parámetros antes descritos. Adicionalmente, se requiere evaluar los efectos de la QT o RT en el tumor y evaluar si hay respuesta patológica. Se recomienda evaluar el

**Tabla 3.2.** Características macroscópicas y microscópicas de importancia en carcinoma colorrectal

Características macroscópicas	Características microscópicas
Localización de la neoplasia	Tipo histológico
Perforación	Grado histológico
Cambios macroscópicos de la serosa	Extensión máxima de la neoplasia
Distancia del tumor con los bordes quirúrgicos (proximal, distal, marginal)	Permeación vascular venosa intramural y extramural
	Permeación linfática intramural y extramural
Infiltración máxima de la neoplasia macroscópica	Permeación perineural intramural y extramural
Infiltración a estructuras vecinas (en los casos pertinentes)	Presencia de células infiltrantes <i>budding</i> en frente de crecimiento tumoral
Presencia de nódulos tumorales discontinuos	Presencia de estroma rico en tejido linfóide
	Confirmación de infiltración a estructuras vecinas
	Estado de los ganglios regionales resecados
	Estado del ganglio apical

grado de respuesta con el sistema propuesto por Ryan<sup>6</sup> y adicionalmente el porcentaje de respuesta. Los cambios histológicos esperados son fibrosis, inflamación y presencia de lagos de moco acelular. Adicionalmente, es importante evaluar características del mesorrecto para identificar si la resección fue completa o incompleta.

### Recomendación

- Evaluar detalladamente las biopsias y piezas quirúrgicas para el adecuado diagnóstico y estadificación. Enfatizar la evaluación en piezas con tratamiento previo (Cuadros 3.1 y 3.2).

## Evaluación de piezas quirúrgicas para el estudio de metástasis hepáticas

### Biopsia hepática

Algunos autores sugieren realizar entre 8 y 10 biopsias con el fin de obtener tejido para estudio histopatológico y tejido fresco para congelar. Esto puede no

**Tabla 3.3.** Características macroscópicas y microscópicas de importancia en la evaluación de metástasis hepáticas

Evaluación macroscópica	Evaluación microscópica
Segmento del hígado evaluado	Tipo histológico de la neoplasia
Número de nódulos metastásicos	Grado de regresión
Tamaño de nódulos	Tipo de respuesta
Distancia entre nódulos	Grosor mayor de parénquima residual en interfase tumor parénquima
Distancia del nódulo al borde quirúrgico	Cambios del parénquima hepático residual

ser necesario dado que las técnicas actuales para estudios moleculares están estandarizadas con excelentes resultados en tejido fijado en formol y embebido en parafina.

### Metastasectomía hepática

En esta se mide la pieza, se entinta el margen quirúrgico y se secciona (Tabla 3.3). Es importante incluir los siguientes parámetros en la evaluación:

Descripción macroscópica:

- Tamaño del espécimen.
- Segmento de hígado evaluado.
- Número de nódulos identificados.
- Tamaño de los nódulos en centímetros.
- Medir la distancia entre los nódulos.
- Distancia en milímetros entre el borde quirúrgico y el nódulo metastásico más cercano.

Si la distancia entre el nódulo mayor y el resto es menor de 1 cm se consideran satélites, si la distancia es mayor de 1 cm se consideran otras metástasis

Para la inclusión, se recomienda:

- Nódulos menores de 2 cm, incluirlos en su totalidad.
- Nódulos de 2–5 cm, incluir una rebanada completa de los nódulos.
- Nódulos mayores 5 cm, incluir un corte por centímetro de diámetro mayor del nódulo.
- En nódulos grandes incluir áreas heterogéneas de región central y periférica.
- Incluir un corte perpendicular en el borde quirúrgico.
- Parénquima hepático, si es posible que incluya hasta 2 cm del parénquima distante al nódulo metastásico.

## Recomendación

- Evaluar detalladamente los parámetros macroscópicos y microscópicos para elaborar el informe estandarizado de la metástasis de CCR (Cuadro 3.3).

## Estudios de inmunohistoquímica

Estos estudios se realizan en el departamento de patología con protocolos previamente estandarizados. Para el estudio de pacientes con CCR se utilizan principalmente en dos contextos:

- Clasificación del tumor primario/metastásico. El adenocarcinoma colorrectal muestra inmunofenotipo distintivo. La mayoría de los casos expresan CK20, CDX2, ACE, MUC2 y villina, por lo que la expresión de estos marcadores con la ausencia de otros marcadores nos permite establecer el diagnóstico.
- Evaluación de proteínas reparadoras de ADN. Estas proteínas evalúan la inestabilidad microsatelital (IMS) mediante las proteínas MSH2, MSH6, PMS2 y MLH1. Estas proteínas se expresan constitutivamente en células neoplásicas y no neoplásicas, por lo que su ausencia es anormal. En caso de ausencia de una o más proteínas, se recomienda realizar el estudio genético confirmatorio.

## Recomendación

- Los estudios de inmunohistoquímica se recomiendan para el estudio de neoplasias de origen primario desconocido o para evaluar la IMS.

## Estadificación clinicopatológica en cáncer colorrectal. Evaluación de TNM

Es importante la evaluación de las biopsias y piezas quirúrgicas con el objetivo principal de evaluar los factores pronósticos detalladamente. Estos se encuentran incluidos en el sistema de estadificación de TNM en su 8.<sup>a</sup> edición<sup>8</sup>.

### TUMOR PRIMARIO (pT)

- TX: el tumor primario no puede ser evaluado.
- T0: sin evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma *in situ*, carcinoma intramucoso (infiltración de la lámina propia sin extensión de más de la muscular de la mucosa).
- T1: tumor que infiltra submucosa (invade más de la muscular de la mucosa, pero no muscular propia).
- T2: tumor que infiltra muscular propia.

- T3: tumor que infiltra a través de la muscular propia hasta tejido conectivo/adiposo pericolónico subseroso.
- T4:

- T4a: tumor que infiltra a través del peritoneo visceral (incluye perforación macroscópica del colon por el tumor, así como la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral).
- T4b: tumor que invade directamente o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes.

Notas. Tis y T1:

- En la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) 8.<sup>a</sup> edición, Tis se refiere solo a carcinoma intramucoso, una lesión con invasión a lámina propia que no traspasa la muscular de la mucosa.
- A diferencia de la 7.<sup>a</sup> edición de TNM/AJCC, las lesiones con displasia de alto grado sin invasión a lamina propia no son consideradas Tis dado que no tienen potencial de diseminarse.
- El concepto de carcinoma intraepitelial es sinónimo de Tis pero se utiliza con poca frecuencia.
- El carcinoma intramucoso también carece de potencial metastásico; sin embargo, se recomienda continuar utilizando Tis, dado el potencial muestreo inadecuado y la posibilidad de no observar invasión más allá de la muscular de la mucosa.
- T1: lesiones con invasión a submucosa.

## CARCINOMA ORIGINADO EN PÓLIPOS

- De acuerdo con las definiciones de pT utilizadas para carcinoma colorrectal que infiltra la lámina propia o muscular de la mucosa se clasifica como Tis, y si el tumor invade la submucosa del tallo se clasifica como pT1.
- Si el pólipo resecado tiene un margen de resección negativo para neoplasia, es una lesión pTis y el estado de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica es desconocida, el riesgo de enfermedad a distancia es muy baja y la disección ganglionar no se recomienda.
- Múltiples consensos recomiendan la resección de segmento de colon si hay un tumor invasor de alto grado, el tumor se encuentra a 1 mm o menos del margen de resección, o si se identifica invasión linfovascular.

## T4

- Los tumores en etapa pT4a invaden directamente la superficie serosa (peritoneo visceral).



- Estos tumores incluyen aquellos con perforación en donde las células tumorales están en continuidad hasta la superficie serosa incluso a través de la inflamación.
- Algunos estudios que se encuentran a menos de 1 mm de la superficie serosa muestran mayor riesgo de recurrencia peritoneal. Si esto se observa, es necesario realizar múltiples niveles y muestreo adicional para identificar invasión a serosa; si no se observa invasión a serosa, la neoplasia debe clasificarse como pT3.
- pT4a: no debe utilizarse en los segmentos de colon/recto sin peritoneo (cara posterior de colon ascendente, descendente y recto bajo).

### **GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**

- NX: no se pudieron evaluar ganglios linfáticos regionales.
- N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en uno a tres ganglios linfáticos:
  - N1a. Metástasis en un ganglio linfático.
  - N1b. Metástasis en dos o tres ganglios linfáticos.
  - N1c. Ganglios linfáticos regionales sin metástasis con presencia de depósitos tumorales discontinuos en subserosa, mesocolon o tejido mesorrectal.
- N2: metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales:
  - N2a. Metástasis en cuatro a seis ganglios linfáticos.
  - N2b. Metástasis en siete o más ganglios linfáticos.

### **Recomendación**

- Se deben de evaluar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para considerar una estadificación adecuada de los ganglios.
- Las metástasis a ganglios linfáticos no regionales al sitio de drenaje de la neoplasia se deben de considerar como metástasis a distancia (M1a).
- Se consideran depósitos tumorales a los nódulos de células neoplásicas de cualquier forma o contorno que carecen de tejido linfoide asociado presente en forma discontinua a la neoplasia principal que se localiza en el tejido adiposo en el sitio de drenaje de la neoplasia.

### **METÁSTASIS A DISTANCIA (pM)**

- M0: sin evidencia de metástasis a distancia por estudios de imagen (esta categoría no es asignada por patólogos).
- M1: metástasis a distancia:

- M1a. Metástasis confinada a un órgano o sitio anatómico sin metástasis peritoneal.
- M1b. Metástasis a dos o más órganos o sitio anatómicos sin metástasis peritoneales.
- M1c. Metástasis a la superficie peritoneal, ya sea aislada o acompañada de otros sitios anatómicos.

### **Notas:**

- Las metástasis a ganglios linfáticos no regionales (a distancia) fuera del drenaje del área del tumor (aquellos no identificados a lo largo de las arcadas vasculares de la arteria marginal o pericolónico, perirrectal o mesorrectal) deben considerarse metástasis a distancia.
- Las metástasis múltiples en un órgano, incluso en órganos pares (ovarios, pulmones), aún deben considerarse enfermedad M1.
- Los patólogos no asignan la categoría pM0, dado que puede existir metástasis sin que se pueda documentar.

### **Recomendación**

- Informar todos los parámetros patológicos para la adecuada estadificación de la neoplasia en la escala TNM 8.<sup>a</sup> edición.

**Cuadro 3.1.** Informe estandarizado para especímenes quirúrgicos de carcinoma de colon.

En el reporte emitido por el patólogo como información mínima se debe incluir:

- Tipo de resección recibida.
- Tipo histológico de la neoplasia (OMS).
- Grado de diferenciación de la neoplasia.
- Localización de la neoplasia.
- Tamaño del tumor.
- Característica macroscópica de la neoplasia.
- Porcentaje de luz ocupado por neoplasia.
- Si hay evidencia de perforación de pared intestinal y su relación con la neoplasia.
- Distancia de la neoplasia con bordes quirúrgicos.
  - Proximal.
  - Distal.
  - Marginal (mesocolon).
- Nivel mayor de infiltración de la neoplasia.
- Estado de la serosa en relación con la neoplasia.
- Evidencia de infiltración a otros órganos (si es el caso).
- Referir si existe:
  - Infiltración vascular intramural y/o extramural.
  - Infiltración perineural intramural y/o extramural.
  - Infiltrado inflamatorio linfoide asociado a la neoplasia.

- Nódulos discontinuos de carcinoma en tejido pericolónico.
- Estado de bordes quirúrgicos.
- Estado de ganglios linfáticos:
  - Regionales.
    - o Número de ganglios resecados.
    - o Número de ganglios con metástasis.
  - Estado del ganglio apical.
  - No regionales (si aplica).
- Lesiones agregadas en pared de colon.

**Cuadro 3.2.** Informe estandarizado para especímenes quirúrgicos de carcinoma de recto.

En el reporte emitido por el patólogo como información mínima se debe incluir:

- Tipo de resección recibida.
- Estado de fascia mesorrectal:
  - Completa.
  - Incompleta con tejido adiposo aparente.
  - Incompleta con músculo aparente.
- Localización de la neoplasia o lesión residual:
  - En relación con reflexión peritoneal.
  - En relación con línea pectínea.
- Tipo histológico de la neoplasia.
- Grado de diferenciación de la neoplasia.
- Tamaño del tumor o lesión residual.
- Grado de respuesta a tratamiento con QT-RT (si aplica).
- Característica macroscópica de neoplasia o lesión residual.
- Porcentaje de luz ocupado por neoplasia.
- Si hay evidencia de perforación de pared intestinal y su relación con la neoplasia.
- Nivel mayor de infiltración de la neoplasia.
- Infiltración máxima al mesocolon en milímetros (si es el caso).
- Estado de la serosa en relación con la neoplasia.
- Evidencia de infiltración a otros órganos (si es el caso).
- Referir estado de invasión vascular y perineural:
  - Infiltración vascular intramural y/o extramural.
  - Infiltración perineural intramural y/o extramural.
- Estado de bordes quirúrgicos y distancia del tumor con estos en centímetros (proximal, distal, circunferencial).
- Nódulos discontinuos de carcinoma en tejido perirrectal.
- Estado de ganglios linfáticos regionales:
  - Número de ganglios resecados.
  - Número de ganglios con metástasis.
  - Estado del ganglio apical.
- Lesiones agregadas.

**Cuadro 3.3.** Informe estandarizado para especímenes quirúrgicos de carcinoma de metastasectomía hepática por carcinoma colorrectal.

- Segmento resecado.
- Tipo histológico de la neoplasia.
- Tamaño de los nódulos.
- Cantidad de nódulos (satélites/metástasis).
- Grado de regresión tumoral (cuando aplique).
- Proporción entre células viables en relación con fibrosis, necrosis coagulativa, lagos de moco.
- Especificar tipo de respuesta observada y porcentaje que ocupa en la superficie de la metástasis (necrosis coagulativa, lagos de moco, fibrosis, macrófagos espumosos, cristales de colesterol).
- Si la respuesta varía en los diferentes nódulos informar el grado del nódulo con menor respuesta.
- Grosor mayor de tumor residual en interfase metástasis/parénquima hepático.
- Distancia entre la neoplasia y el borde quirúrgico (en milímetros).
- Cambios en parénquima hepático residual.
- Hallazgos adicionales: esteatosis, esteatohepatitis, dilatación sinusoidal, fibrosis central y perisinusoidal, hiperplasia nodular regenerativa.

## 4. Imagenología diagnóstica

El diagnóstico de cáncer de recto se realiza de forma multidisciplinaria, sin embargo, los estudios de imagen tienen un papel fundamental en el diagnóstico y estadificación, pretratamiento y postratamiento.

Este documento se divide en dos vertientes en relación con lo mínimo y lo ideal en cada sede hospitalaria para el diagnóstico de cáncer de recto.

### Lo que se considera ideal

#### COLONOSCOPIA<sup>1,2</sup>

Nos ayuda a determinar el tamaño inicial de la lesión y la toma de biopsia. Con dichos hallazgos y con un grupo multidisciplinario se decide el abordaje del paciente y el método de imagen con el que cuente el hospital.

De acuerdo con el AJCC, si la lesión es muy grande, que condicione obliteración total de la luz, se decide realizar: tomografía de tórax, abdomen y pelvis; tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-CT); resonancia magnética (RM) de pelvis y abdomen.

#### ULTRASONIDO TRANSRECTAL<sup>1-4</sup>

El ultrasonido transrectal valora la infiltración en estadios iniciales, como, por ejemplo: T1 y T2.

Además, se realiza solo si existe una contraindicación absoluta (p. ej., marcapasos) para la realización de la RM.

### **RESONANCIA MAGNÉTICA DE PELVIS SIMPLE Y CONTRASTADA<sup>2</sup> (EQUIPOS MAYORES DE 1.5 TESLAS CON \*SOFTWARE Y ANTENA DE SUPERFICIE)**

Se considera estudio basal la realización de RM de pelvis con foco en recto antes de iniciar algún tratamiento. Esto permite que el tratante tenga un panorama de la extensión de la enfermedad, para la planificación quirúrgica. La RM valora los estadios T3 y T4.

La RM tiene una alta resolución anatómica, lo que permite identificar el tercio del recto en el que se localiza la lesión (tercio alto, tercio medio y tercio inferior) y caracterizar adecuadamente la infiltración a estructuras adyacentes, valorar la pared rectal, grasa y fascia mesorrectal, medir el tamaño de la lesión, ganglios regionales (perirrectales, sigmoideo-mesentérico, mesentéricos inferiores, presacro-sacrolateral, íliaca interna, promontorio sacro, rectal superior, rectal medio y rectal inferior) y ganglios no regionales (cadena íliaca externa, cadena íliaca común, mesentéricos superiores, tronco celíaco y paraaórtico). Además, el uso de las secuencias de valoración avanzada (DWI y CDA) nos ayuda como biomarcador<sup>1,5</sup>.

Además, con este estudio se pueden evaluar los músculos elevadores del ano, identificar la altura del tumor y la distancia a la que se encuentra de la línea dentada<sup>5</sup>.

Tampoco es necesario el uso de medio de contraste paramagnético, pues no aporta ninguna mejora para la visualización del tumor ni el grado de infiltración.

### **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE HÍGADO TRIFÁSICA<sup>2</sup> (EQUIPOS DE MÁS DE 64 DETECTORES Y CON INYECTOR)**

El protocolo ideal para estos pacientes es la realización de tomografía computarizada (TC) trifásica. Sin embargo, si a pesar de la realización de este estudio trifásico los resultados son no concluyentes, se debe de realizar RM dinámica con foco en hígado y medio de contraste con gadolinio y/o hepatoespecífico.

Si el paciente presenta insuficiencia renal, se realiza PET-CT sin contraste<sup>2</sup>.

### **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA DE RETROPERITONEO Y PELVIS<sup>2</sup> (EQUIPOS DE MÁS DE 64 DETECTORES Y CON INYECTOR)**

Es ideal para evaluar el estadio del cáncer de recto y el estado actual de la enfermedad, localización del

tumor y afección a órganos adyacentes y a distancia, así como la diseminación ganglionar local.

La indicación preoperatoria incluye sospecha de metástasis hematógenas y ganglionar retroperitoneal<sup>5</sup>, como, por ejemplo:

- Ganglios regionales y no regionales.
- Metástasis a estructuras óseas valoradas.

Tiene una sensibilidad del 79% para la detección de cáncer de recto en estadio II y III<sup>5</sup>.

Sin embargo, hay que considerar que la tomografía tiene limitaciones en estadios tempranos debido a la baja resolución de contraste para discriminar las capas de la pared rectal<sup>5</sup>.

### **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA SIMPLE DE TÓRAX<sup>2</sup> (EQUIPOS DE MÁS DE 64 DETECTORES Y CON INYECTOR)**

Se considera una forma ideal para la evaluación a órganos adyacentes y a distancia, así como para evaluar la diseminación ganglionar local. Se realiza TC simple de tórax, para valorar lesión primaria y extensión a distancia<sup>2</sup>, como por ejemplo los nódulos pulmonares.

### **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES-TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA<sup>2</sup>**

#### **Recomendación**

- Ante la presencia de marcador positivo y TC negativa, se recomienda realizar PET-CT. Esta también se realiza cuando existen contraindicaciones para la realización de TC y de RM, así como en pacientes que tengan una contraindicación importante de la administración de medio de contraste.

### **PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO CON VIGILANCIA**

#### **Tomografía axial computarizada<sup>2,6</sup> (equipos de más de 64 detectores y con inyector)**

#### **Recomendación**

- Se recomienda la realización de TC anualmente durante tres años.
- En los pacientes sin RT, se recomienda realizar rectoscopia cada seis meses durante cinco años.
- En pacientes sintomáticos con alteraciones en la TC se recomienda realizar RM.

## **PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO CON RECURRENCIA**

La recurrencia de patología rectal es entre 2 y 33% en los primeros dos años posterior a tratamiento<sup>6</sup>. El lugar con mayor afección es adyacente al lecho quirúrgico.

## **Tomografía axial computarizada<sup>2</sup>**

### **Recomendación**

- Realizar TC simple de tórax y con medio de contraste en abdomen, para valorar extensión a distancia.

## **Resonancia magnética de pelvis simple y contrastada<sup>2</sup> (equipos mayores de 1.5 teslas con \*software y antenas superficie)**

El uso de las secuencias de valoración avanzada (DWI y CDA)\*, nos ayuda como biomarcador.

## **PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO EN SEGUIMIENTO<sup>2</sup>**

Estadio I: los estudios de imagen no se realizan de forma sistemática, a menos que se presenten datos clínicos y síntomas de enfermedad a distancia.

Estadios II y III: se debe realizar TC toracoabdominal y pélvica cada 6 a 12 meses durante cinco años.

### **Recomendación**

- Realizar RM y ultrasonido cada tres a seis meses durante dos años. En total cada seis meses por cinco años (pacientes con escisión local trasanal).

Estadio IV: TC toracoabdominal y pélvica de tres a seis meses durante dos años, y posteriormente de 6 a 12 meses en un total de cinco años. Realizar RM y ultrasonido de tres a seis meses durante dos años. En total cada seis meses por cinco años (pacientes con escisión local transanal).

La PET-CT no está indicada para de seguimiento.

## **Lo que se considera mínimo**

## **COLONOSCOPIA<sup>1,2</sup>**

Nos ayuda a determinar el tamaño inicial de la lesión y la toma de biopsia. Con dichos hallazgos y con un grupo multidisciplinario se decidirá el abordaje del paciente y el método de imagen con el que cuente el hospital.

Según la AJCC, si la lesión es muy grande, que condicione obliteración total de la luz, se recomienda realizar TC de tórax, abdomen y pelvis; PET-CT; RM de pelvis y abdomen.

## **ULTRASONIDO TRANSRECTAL<sup>1-4</sup>**

El ultrasonido transrectal valora la infiltración en estadios iniciales, como, por ejemplo: T1 y T2. Además, se realiza solo si existe una contraindicación absoluta (p. ej., marcapasos) para la realización de la RM.

## **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA CON MEDIO DE CONTRASTE<sup>2</sup> (EQUIPOS DE MÁS DE 64 DETECTORES Y CON INYECTOR)**

Es ideal para evaluar el estadio del cáncer de recto y el estado actual de la enfermedad, ya que evalúa la localización del tumor y la afección a órganos adyacentes y a distancia, así como la diseminación ganglionar local. La indicación preoperatoria incluye sospecha de metástasis hematógenas y ganglionar retroperitoneal<sup>5</sup>.

Se realiza TC simple de tórax y TC con y sin medio de contraste en abdomen, para valorar lesión primaria como extensión a distancia<sup>2</sup> como, por ejemplo:

- Nódulos pulmonares.
- Metástasis en hígado.
- Ganglios en retroperitoneo.
- Metástasis a estructuras óseas valoradas.

Esta técnica tiene una sensibilidad del 79% para la detección de cáncer de recto en estadios II y III<sup>5</sup>.

Sin embargo, hay que considerar que la tomografía tiene limitaciones en estadios tempranos debido a la baja resolución de contraste para discriminar las capas de la pared rectal<sup>5</sup>.

## **TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE METÁSTASIS A HÍGADO<sup>2</sup> (EQUIPOS DE MÁS DE 64 DETECTORES Y CON INYECTOR)**

El protocolo ideal para estos pacientes es la realización de TC trifásica. Sin embargo, si a pesar de la realización de este estudio trifásico los resultados son no concluyentes, se debe de realizar RM dinámica con foco en hígado y medio de contraste gadolinio y/o hepatoespecífico.

Si el paciente presenta insuficiencia renal, se realiza PET-CT sin contraste<sup>2</sup>.

## **RESONANCIA MAGNÉTICA DE PELVIS SIMPLE Y CONTRASTADA<sup>2</sup> (EQUIPOS MAYORES DE 1.5 TESLAS CON \*SOFTWARE Y ANTENA DE SUPERFICIE)**

Se considera estudio basal la realización de RM de pelvis con foco en recto antes de iniciar algún tratamiento, lo que permite que el tratante tenga un panorama de

la extensión de la enfermedad, para la planificación quirúrgica. La RM valora los estadios T3 y T4.

La RM tiene una alta resolución anatómica, lo que permite identificar en que tercio del recto se localiza (tercio alto, tercio medio y tercio inferior) y caracterizar adecuadamente la infiltración a estructuras adyacentes, valorar la pared rectal, grasa y fascia mesorrectal, medir el tamaño de la lesión, ganglios regionales (perirrectales, sigmoideo-mesentérico, mesentéricos inferiores, presacro-sacroileal, íliaca interna, promontorio sacro, rectal superior, rectal medio y rectal inferior) y ganglios no regionales (cadena íliaca externa, cadena íliaca común, mesentéricos superiores, tronco celíaco y paraaórtico). Además, con el uso de las secuencias de valoración avanzada (DWI y CDA), nos ayuda como biomarcador (Cuadro 4.1)<sup>1,5</sup>.

El estudio permite además evaluar los músculos elevadores del ano, identificar la altura del tumor y la distancia a la que se encuentra de la línea dentada<sup>5</sup>.

Tampoco es necesario el uso de medio de contraste paramagnético, pues este no aporta ninguna mejora para la visualización del tumor ni el grado de infiltración.

#### **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES-TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA<sup>2</sup>**

En caso de marcador positivo y TC negativa, se deberá realizar PET-CT.

Este método también se utiliza cuando existen contraindicaciones para la realización de TC y de RM, así como en pacientes que tengan una contraindicación importante de la administración de medio de contraste.

#### **PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO CON VIGILANCIA**

##### **Tomografía axial computarizada<sup>2,6</sup> (equipos de más de 64 detectores y con inyector)**

##### **Recomendación**

- Realizar TC de forma anual por tres años.
- En pacientes sin RT, se recomienda realizar rectoscopia cada seis meses durante cinco años.
- En pacientes sintomáticos con alteraciones en la TC, se recomienda realizar RM.

#### **PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO CON RECURRENCIA**

La recurrencia de patología rectal es del 2 al 33% en los primeros dos años posteriores al tratamiento. El

lugar con mayor afección es adyacente al lecho quirúrgico<sup>6</sup>.

#### **Tomografía axial computarizada**

Se realiza TC simple de tórax y con medio de contraste en abdomen, para valorar la extensión a distancia<sup>2</sup>.

##### **Resonancia magnética de pelvis simple y contrastada (equipos mayores de 1.5 teslas con software y antenas de superficie)**

Con el uso de las secuencias de valoración avanzada (DWI y CDA), nos ayuda como biomarcador<sup>2</sup>.

#### **PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO EN SEGUIMIENTO<sup>2</sup>**

Estadio I: los estudios de imagen no se realizan de forma sistemática a menos que se presenten datos clínicos y síntomas de enfermedad a distancia.

Estadios II y III: TC toracoabdominal y pélvica cada 6 a 12 meses durante cinco años.

##### **Recomendación**

- Realizar RM y ultrasonido cada tres a seis meses durante dos años. En total cada seis meses por cinco años (pacientes con escisión local transanal).
- Estadio IV: TC toracoabdominal y pélvica cada tres a seis meses durante dos años, y posteriormente cada 6 a 12 meses en un total de cinco años.

##### **Recomendación**

- Realizar RM y ultrasonido cada tres a seis meses durante dos años. En total cada seis meses por cinco años (pacientes con escisión local transanal).
- La PET-CT no está indicada para de seguimiento.

**Cuadro 4.1.** Como interpretar una RM de pelvis con foco en pelvis<sup>4</sup>.

- Localización en tercio superior, medio e inferior. Se divide en tres porciones (tercios) de aproximadamente 5 cm de longitud cada una.
- Infiltración de la pared: mucosa, submucosa y muscular-serosa (la capa serosa no se diferencia de la muscular por la RM).
- Grasa mesorrectal-fascia mesorrectal.
- Afectación a ganglios:
  - N1 con afección entre uno y tres ganglios.
  - Más de tres ganglios se consideran N2.



## 5. Imagenología intervencionista

### Tratamiento locorregional

El tratamiento locorregional de la enfermedad metastásica hepática de CCR requiere de un grupo multidisciplinario que incluya la participación del radiólogo intervencionista, ya que el abordaje debe ser consensuado e individualizado para cada paciente.

En el caso de pacientes con enfermedad oligometastásica que se extiende a otros sitios (hígado, pulmón, peritoneo, ganglios linfáticos, hueso, cerebro) la consideración de intervención localizada es relevante en combinación con la terapia sistémica como modalidad de abordaje multimodal<sup>1</sup>.

El objetivo para este grupo de pacientes es obtener control de enfermedad a largo plazo, contribuyendo a la supervivencia global (SG). Sabemos que, en promedio, el 75% de los pacientes sufrirá una recaída posterior a la resección de las metástasis hepáticas. Aunque no hay rol establecido para la resección parcial paliativa de metástasis, los radiólogos intervencionistas pueden ofrecer otras técnicas ablativas que pueden ser utilizadas junto a la cirugía para alcanzar una situación de no evidencia de enfermedad<sup>2</sup>.

### TERAPIAS ABLATIVAS

Las terapias ablativas combinadas con resección quirúrgica para el tratamiento de pacientes con metástasis colorrectales no resecables y aunado a la terapia sistémica sugiere una mejoría en supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG (Estudio CLOCC)<sup>3</sup>.

Las técnicas de ablación térmica también han demostrado eficacia en el tratamiento de metástasis pulmonares de CCR. Se han reportado tasas de control local del 88-92% a un año y el 77% a tres años<sup>4</sup>. Son una buena opción para los pacientes que no son candidatos a resección de metástasis pulmonares. Los rangos de mortalidad y complicaciones mayores son de aproximadamente 1%<sup>5</sup>.

Las terapias ablativas pueden incluir radiofrecuencia, microondas y crioablación, sin embargo, las de mayor uso y disponibilidad son radiofrecuencia y microondas. No se ha demostrado superioridad de una técnica sobre otra<sup>6,7</sup>.

Se pueden utilizar las terapias ablativas para metástasis hepáticas colorrectales en pacientes que no son candidatos a resección con las siguientes indicaciones<sup>7</sup>:

- Estado general de salud deteriorado (edad, comorbilidades).

- Historia extensa de cirugías abdominales.
- Presencia de lesiones en localización no favorable o accesibles.
- Hígado futuro remanente insuficiente para la resección.

### CRITERIOS TÉCNICOS DE INCLUSIÓN PARA TERAPIAS ABLATIVAS PERCUTÁNEAS<sup>8</sup>

Aunque no se define de manera estándar un número específico de lesiones para tratamiento ablativo, se incluye:

- Lesiones en número máximo de tres.
- Tamaño de 2.5 cm como diámetro máximo.

### Contraindicaciones

- Relativas:
  - Tumor localizado a 1 cm del conducto biliar principal.
  - Dilatación intrahepática del conducto biliar.
  - Localización exofítica anterior del tumor.
  - Anastomosis bilioentérica.
- Absolutas:
  - Coagulopatía con cociente internacional normalizado mayor a 1.5.
  - Recuento de plaquetas menor a 50,000 mm<sup>3</sup>. Aunque la mayoría de los institutos han reportado tratamiento de lesiones menor o igual a 5, no hay ninguna contraindicación en cuanto al número de lesiones.

### Recomendación

- La ablación por radiofrecuencia puede ser utilizada en conjunto con la cirugía buscando como objetivo erradicar todos los sitios visibles de metástasis. (Grado 2B)
- En pacientes con enfermedad metastásica en pulmón, la ablación térmica puede ser considerada si la resección está limitada por comorbilidad o por la extensión de la resección. (Grado 4B)

### Quimioembolización

La quimioembolización consiste en la administración de un agente quimioterapéutico, principalmente irinotecán, ya sea en infusión o en esferas cargadas, con la oclusión de arterias hepáticas tributarias a las metástasis hepáticas.

Los datos de quimioembolización para metástasis hepáticas de CCR provienen principalmente de series observacionales<sup>9</sup>.

El beneficio de la quimioembolización con esferas cargadas de irinotecán se demostró en un estudio pequeño, aleatorizado, comparado con QT basada en FOLFIRI (irinotecán, fluorouracilo y leucovorina), extendiendo el tiempo de progresión hepática<sup>10</sup>.

## Radioembolización

Es la técnica más moderna. Está disponible en México, aunque debido a su costo no está muy difundida.

La terapia de radiación interna selectiva (SIRT) o radioembolización consiste en un depósito único de Yttrio-90 (<sup>90</sup>Y) en partículas de vidrio o resina en la arteria hepática.

Los datos de un estudio pequeño, aleatorizado, en fase III<sup>11</sup>, demostraron que en pacientes con enfermedad metastásica hepática que presentaron falla a opciones quimioterapéuticas, la radioembolización con <sup>90</sup>Y prolongaba el tiempo de progresión tumoral hepática.

Un estudio aleatorizado de SIRT con microesferas de resina como tratamiento adjunto a QT en primera línea (SIRFLOX) no demostró beneficio en la supervivencia libre de progresión (SLP) en cualquier sitio, sin embargo, sí mostró mejoría significativa en la mediana de SLP en el hígado<sup>12</sup>.

También se ha demostrado una mejoría en el tiempo de progresión hepática en pacientes tratados con QT más radioembolización.

Las esferas con <sup>90</sup>Y pueden ser una buena alternativa en pacientes que son candidatos potenciales para resección, pero presentan un volumen hepático residual pequeño.

### Recomendación

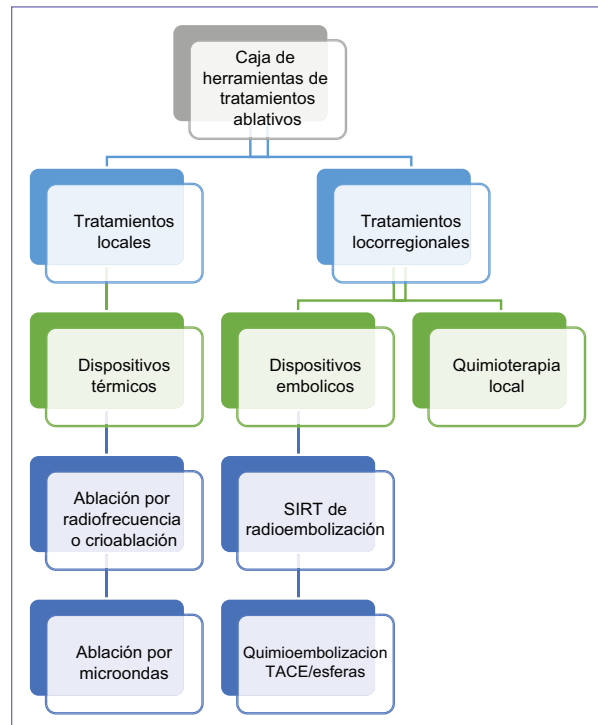
- Se debe considerar la radioembolización con <sup>90</sup>Y. (Grado 2B)
- Se puede considerar la quimioembolización como una opción de tratamiento. (Grado 4B).

## Embolización portal<sup>13</sup>

La opción terapéutica más efectiva para el tratamiento de metástasis hepáticas colorectales es la resección quirúrgica, que presenta unas tasas de supervivencia a 5 y 10 años del 37 y el 22% respectivamente.

La resección conlleva un riesgo de mortalidad de hasta un 7% en hígado sano y un 32% en daño hepático crónico.

Es de suma importancia determinar el hígado futuro remanente en los pacientes candidatos a hepatectomía y la volumetría se realizará mediante TC.



**Figura 5.1.** Esquema de terapias locales y locorregionales. SIRT: terapia de radiación interna selectiva; TACE: quimioembolización transarterial.

Cuando el hígado futuro remanente sea muy pequeño o considerado marginal para soportar la función postoperatoria normal, la embolización portal preoperatoria de los segmentos hepáticos a ser resecados puede resultar en una hipertrofia compensatoria del hígado futuro remanente.

Es de utilidad y cada vez más frecuente la necesidad de conocer el estado del tejido hepático posterior a diversas líneas de tratamiento sistémico con QT, de tal forma que, en algunos casos seleccionados, se requerirá la realización de una biopsia del parénquima hepático del futuro remanente.

La discusión de cualquier tipo de procedimiento debe recaer no solo en el equipo de imagenología, sino que debe implicarse en la decisión el equipo de cirugía, el de oncología y otros relacionados con el manejo y tratamiento del paciente (Figura 5.1).

## 6. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

La PET-CT es una técnica de imagen en la cual la PET proporciona la distribución de emisores de positrones en el cuerpo, facilitando información funcional

de los tejidos y molecular de los procesos biológicos por medio del uso de radiofármacos y la TC proporciona información de las distintas densidades de los tejidos, generando una imagen anatómica del cuerpo de alta resolución.

En los estudios de PET-CT, el metabolismo de la  $^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodesoxiglucosa) se puede valorar de forma semicuantitativa utilizando el índice SUV (*standardized uptake value* o índice de captación estándar). Es un valor que expresa la captación del radiofármaco en el tejido o lesión, relacionado con la dosis inyectada, y se define como el cociente entre la concentración tisular de radiofármaco y la dosis inyectada, dividida entre el peso corporal en gramos. Dicho índice está afectado por factores como el nivel de glucosa sérica, el peso del paciente, el tiempo desde la inyección y la dosis del radiofármaco, así como por el tamaño y heterogeneidad de la lesión en el área seleccionada. Ofrece una sensibilidad y exactitud diagnóstica de hasta el 95 y 97% respectivamente, con tasas de falsos negativos de hasta el 8% en lesiones menores a 6 mm (debido a la resolución espacial del equipo PET).<sup>1,2</sup>

### Utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada en cáncer de colon y recto.

#### Recomendaciones

#### ESTADIFICACIÓN

- No existe utilidad en la estadificación de T ni de N.
- La  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT no debe usarse de manera sistemática para la estadificación inicial, excepto cuando existen hallazgos dudosos por TC contrastada o en RM.
- Puede usarse para pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas detectadas por TC, candidatos a cirugía hepática con intención curativa o en presencia de ganglios en cadenas ilíacas comunes o perirrectales.
- La  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT es más sensible que la TC para descartar metástasis extrahepáticas.
- La  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT en etapas localmente avanzadas puede modificar el tratamiento hasta en un 30% de los casos, principalmente en la identificación de lesiones metastásicas insospechadas<sup>3</sup>. (Grado 4B)
- Se recomienda su uso en pacientes en estadio IIIC, ya que modifica la estadificación y el tratamiento hasta el 13.4%<sup>4</sup>.

#### RESPUESTA A LA TERAPIA

- Se recomienda el PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG en la evaluación de la respuesta a la terapia de pacientes con enfermedad metastásica y mutación RAS *wild type* manejados con cetuximab, al poder identificar pacientes con respuesta metabólica temprana (disminución de 40% en el SUV el día 14) y ser un predictor de SG<sup>5</sup>. (Grado 3C)
- El PET-CT se utiliza para la evaluación de la respuesta a la terapia con radiofrecuencia o quimioembolización (aunque para ello se precisa disponer de PET-CT basal.
- Detectar actividad residual en metástasis hepáticas de CCR tratadas con radiofrecuencia<sup>6,7</sup>. (Grado 2B)
- Identificación de pacientes con respuesta metabólica completa manejados con quimioterapia-radioterapia (QT-T) asociándose a mejor pronóstico.
- Identificación de respuesta temprana a la QT-T (dos semanas)<sup>8,9</sup>. (Grado 2B)

#### VIGILANCIA/SEGUIMIENTO

- No está indicado en pacientes asintomáticos o sin elevación de marcador tumoral (antígeno carcinoembrionario-CEA-).

#### RECURRENCIA

- Está totalmente indicado su uso en casos de elevación de CEA sin evidencia de lesión por otro método de imagen<sup>2,10</sup>. (Grado 4B)
- Evaluación de lesiones extrahepáticas sospechosas por TC o RM<sup>2,11</sup>. (Grado 2B)

#### Recomendaciones adicionales en cáncer de recto

Además de las indicaciones consignadas en el apartado previo, en cáncer de recto se agregan las siguientes recomendaciones:

- El PET-CT sirve como herramienta de ayuda en la planificación de RT, disminuyendo la variabilidad interobservador en el volumen tumoral planeado y volumen tumoral grueso<sup>12</sup>.
- También es útil en casos de invasión vascular detectada por RM o cuando existan hallazgos altamente sugestivos de actividad metastásica<sup>13</sup>. (Grado 4C)
- Predicción de SLP a tres años en pacientes tratados con QT-RT neoadyuvante tomando en consideración el volumen metabólico tumoral y la heterogeneidad textural de la lesión<sup>14</sup>. (Grado 2C)

## Comentarios

- Las guías norteamericanas no recomiendan el uso de la PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG bajo el argumento que la tomografía se realiza sin medio de contraste. Sin embargo, el 80% de los estudios realizados en México se hacen contrastados.
- Desde el aspecto económico se ha investigado la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT en el ámbito prequirúrgico, recurrente y metastásico de CCR, concluyendo en una aparente rentabilidad y costo efectividad en la estadificación preoperatoria de colon recurrente, enfermedad recurrente rectal y metastásica.
- Quizás unas de las limitaciones que permitan tener una mayor contundencia es la falta de una TC contrastada en los estudios analizados, ante lo cual sugerimos la realización de PET-CT diagnóstica con contraste endovenoso con parámetros de tomografía diagnóstica en sustitución de la tomografía convencional (grosor de corte 2.5 mm, 100-140 kV y 200-220 mA) a fin de evitar la duplicación de estudios, sobreexposición a radiación ionizante, optimizar los tiempos de atención y reducir costos<sup>15</sup>.
- En pacientes con insuficiencia renal o en donde se contraindica el medio de contraste intravenoso (yodo/gadolinio) se podrá sugerir la realización de PET-CT (REF) sustituyendo a la RM en los centros donde no se disponga de ella. Es importante la comunicación entre todas las áreas implicadas en el tratamiento del paciente<sup>16</sup>.
- Tiene mayor certeza diagnóstica en la evaluación ganglionar locorregional, de hasta el 65% sobre la tomografía contrastada (25%)<sup>17</sup>.
- Se ha demostrado ventaja en la evaluación de ganglios ilíacos y pararectales<sup>18</sup>.
- Su uso para la evaluación en adenocarcinoma mucinoso es limitado debido a su baja avidéz por la  $^{18}\text{F}$ -FDG.
- Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados son poco ávidos a la  $^{18}\text{F}$ -FDG y requieren evaluación con PET-CT con  $^{68}\text{Ga}$ -análogos de somatostatina.
- No existen contraindicaciones absolutas para realizar PET-CT con  $^{18}\text{F}$ -FDG. En algunos pacientes en los que no se pueda disponer de acceso venoso se podrá considerar la administración por vía oral, teniendo en cuenta que una de las vías de eliminación fisiológica es el colon, por lo que podrá ser útil en casos de recurrencia y/o actividad metastásica.
- Considerar la PET-CT en centros en los que no se tenga acceso a RM.

## Tomografía por emisión de positrones-resonancia magnética

- La integración de la imagen híbrida basada en PET RM mejora la eficiencia diagnóstica de la caracterización de lesiones malignas en comparación con la TC contrastada, aunque se requieren mayores ensayos clínicos con poblaciones mayores para poder sustentar esto<sup>19</sup>.
- Actualmente no se cuenta con equipo híbrido PET-RM en México, sin embargo, es posible la fusión de PET y RM posprocesamiento (realizando estudios por separado) equiparando los protocolos de adquisición.
- La principal fortaleza de la DWI y la  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT radica en la identificación de los no respondedores, que no son candidatos para la preservación de órganos<sup>20</sup>.
- Se ha observado una mayor sensibilidad en la identificación de lesiones metastásicas hepáticas con PET-RM en comparación con TC con contraste<sup>20</sup>.

## 7. Endoscopia

### Recomendación 1

- La colonoscopia es el estudio de referencia ideal para el diagnóstico del CCR. Es un método seguro, efectivo y con muy baja morbilidad. (Grado 1A)  
La colonoscopia se considera el procedimiento ideal para el diagnóstico del CCR y para la detección y tratamiento de lesiones premalignas, neoplasias incipientes y neoplasias avanzadas. La sensibilidad de la prueba para detección de adenomas grandes es del 90%, para adenomas pequeños (< 1 cm) del 75% y para CCR del 94.7%<sup>1</sup>.

Permite la obtención de tejido mediante biopsias y/o polipectomía para histología, y estudios inmunostquímicos para perfil molecular y detección de tumores sincrónicos hasta en un 3.5%<sup>2</sup>. Además, tiene un papel importante en la localización de las lesiones facilitando su correcta ubicación intraluminal, principalmente en lesiones planas o pequeñas, y permite realizar su marcaje mediante la colocación de clips metálicos y/o tatuajes con tinta de la India. Se recomienda la toma mínima de seis muestras de tejido.

La colonoscopia terapéutica ha demostrado que puede modificar la historia natural de la enfermedad. En distintos estudios se ha observado que la resección endoscópica de lesiones premalignas y malignas incipientes evita el desarrollo de un cáncer avanzado y



reduce significativamente la incidencia y la mortalidad de CCR hasta en un 58 y 64% respectivamente<sup>2</sup>.

La colonoscopia tiene la potencialidad de ofrecer paliación de la obstrucción de la luz intestinal mediante el restablecimiento del tránsito intestinal con la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles (PMAE).

Es recomendable realizarla bajo condiciones de calidad controlada y preparación intestinal adecuada, así como utilizar herramientas y tecnología como cromoscopia y uso de *endocuff*, *caps* o inmersión de agua. Los metaanálisis han demostrado que mejora el índice de detección de adenomas y lesiones incipientes, permitiendo una mejor observación y caracterización de lesiones, lo que se ha asociado a una reducción del CCR, del riesgo de neoplasias avanzadas y del cáncer de intervalo.

La reducción del 53% de la mortalidad del CCR con la polipectomía está sustentada en un estudio multicéntrico que analizó la información de pacientes que acudieron por primera vez a colonoscopia<sup>3</sup> entre 1980 y 1990; después de 15.8 años de seguimiento, 1,246 pacientes habían muerto por cualquier causa y 12 habían muerto por CCR, calculando un estimado de 25.4 muertes esperadas por CCR en la población general. La tasa de mortalidad con base en la incidencia estandarizada fue de 0.47 (IC 95%: 0.26 a 0.80).

El riesgo de complicaciones se estima en 1.98%, con una mortalidad relacionada con la colonoscopia del 0.007% y están relacionadas con<sup>4</sup>:

- La edad. Los pacientes entre los 80 y 84 años presentaron un 0.88% de complicaciones graves, frente al 0.5% en paciente con edades entre 66 y 69 años.
- Las comorbilidades. El riesgo aumenta con las comorbilidades como la presencia de antecedente de EVC (enfermedad vascular cerebral), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Se han descrito complicaciones producidas por la sedación, principalmente en pacientes con afecciones cardiovasculares.
- Complicaciones derivadas de la preparación que no son atribuidas directamente a la colonoscopia. Se ha reportado una frecuencia del 1-2% de hemorragias pospolipectomía de pólipos grandes en pacientes con trombocitopenia o coagulopatía<sup>5</sup>. Se ha descrito perforación por la presión ejercida, por la zona de la estenosis o por lesión por electrocauterio en el 0.01 al 0.1% de casos, por colocación de PMAE en el 4% y en resección de la mucosa endoscópica de colon en 0 al 5%<sup>6</sup>.

## Recomendación 2

- La rectosigmoidoscopia como estudio de diagnóstico o tamizaje es limitado porque solo permite una revisión parcial. (Grado 1A)

En las últimas cinco décadas se ha documentado en el mundo un aumento gradual en la incidencia del CCR hacia el colon derecho. Además, al menos un 3.5% de los CCR son sincrónicos, por lo cual se considera que realizar una rectosigmoidoscopia flexible no es un estudio diagnóstico adecuado en un paciente con sospecha de CCR<sup>1</sup>. Por otro lado, si hubiera un tumor en recto será necesario realizar una colonoscopia completa en búsqueda de sincrónicos y pólipos.

Sin embargo, aún persiste en algunas guías como escrutinio para CCR la utilización de la rectosigmoidoscopia flexible, que es mejor realizarla (costos, beneficios, preparación, facilidad, etc.) que no hacer ningún estudio de tamizaje<sup>2,3</sup>. Con base en esto se ha evaluado en diferentes estudios el riesgo relativo de CCR, observándose que la incidencia fue significativamente menor (18 a 26%) entre las personas que se habían sometido a una prueba de detección con sigmoidoscopia que entre las que no lo habían hecho, y con un riesgo relativo de muerte por CCR también significativamente menor (22 a 31%)<sup>4</sup>.

El metaanálisis de los estudios observacionales estimó reducciones de riesgo, tanto en la incidencia como en la mortalidad, de aproximadamente el 70% con colonoscopia y 50% con sigmoidoscopia. El efecto fue consistentemente más fuerte en el colon distal que en el colon proximal<sup>5</sup>.

En varios ECC, se ha demostrado que la sigmoidoscopia, que puede incluir el colon descendente, reduce la incidencia de CCR en aproximadamente un 33% y reduce la mortalidad relacionada en 38% y 59%. Este efecto se obtuvo mediante el examen de sigmoidoscopia única con colonoscopia adicional en aquellos con signos de pólipos avanzados<sup>6,7</sup>.

## Recomendación 3

- El ultrasonido en recto no tiene un papel importante en la estadificación local del cáncer de recto. (Grado 1A)

En la actualidad se considera que la evaluación pélvica mediante ultrasonido por cáncer de recto debe llevarse a cabo solo si la RM está contraindicada (uso de marcapasos)<sup>1</sup>.

Un metaanálisis reportó que el ultrasonido era superior a la RM para evaluar la profundidad (T) de los tumores de recto y que ambos procedimientos tenían



similar sensibilidad y especificidad para la evaluación de ganglios linfáticos (ultrasonido, 67 y 78%; RM, 66 y 76%)<sup>2</sup>. Sin embargo, evidencia más reciente muestra la falta de exactitud del ultrasonido para la estadificación del cáncer de recto<sup>3</sup>.

Entre los principales inconvenientes del ultrasonido se indica la incapacidad de poder explorar en su totalidad tumores demasiados altos o voluminosos, así como la imposibilidad de explorar por completo áreas lejanas a la proximidad del tumor (depósitos tumorales o vasculares)<sup>4</sup>. Otra desventaja radica en el alto grado de dependencia del operador<sup>2,5</sup>.

Los estudios han constatado que la correspondencia entre el estadio T valorado por ultrasonido y el obtenido en el análisis histopatológico es del 63.2% (IC 95%: 61.5 a 64.9%) para centros que realizan  $\leq 10$  pruebas de ultrasonido (US) por año, del 64.6% (IC 95%: 62.9 a 66.2%) para aquellos que realizan 11-30 US por año y del 73.1% (IC 95%: 69.4 a 76.5%) para aquellos con una carga de US  $> 30$  por año<sup>6</sup>.

Por otro lado, los avances de la RM han permitido mejorar la exactitud cuando se evalúa la profundidad de los tumores de recto<sup>7-9</sup>. La RM ha probado ser el método más exacto para valorar el margen de resección circunferencial, considerado como un factor pronóstico importante y factor determinante para la planeación de la resección total del mesorrecto<sup>9,10</sup>.

La RM es el método preferido cuando se trata de valorar tumores rectales localmente avanzados (T3/T4) que requieren una evaluación más detallada del plano de resección y del margen de resección circunferencial. También es útil cuando se evalúan lesiones estenosantes<sup>11</sup>. Sin embargo, la RM es inferior al US en lesiones incipientes cuando se trata de diferenciar entre lesiones T1 y T2 por su limitada capacidad de visualizar la mucosa rectal<sup>12,13</sup>. Esto puede ser importante teniendo en cuenta que la resección endoscópica puede ser un método más apropiado para la evaluación de lesiones más superficiales<sup>5</sup>.

Finalmente, en cuanto a la evaluación del estadio ganglionar no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la exactitud diagnóstica cuando se compararon el US (65%; IC 95%: 51 a 78%) y la RM (79%; IC 95%: 65 a 88%)<sup>11</sup>.

#### **Recomendación 4**

– La polipectomía es el estándar de manejo de los pólipos colorrectales. (Grado 1A) (Tabla 7.1).

Los pólipos del colon pueden ser divididos en dos grandes grupos: neoplásicos (adenomas y carcinomas)

y no neoplásicos. Los pólipos adenomatosos son un grupo de neoplasias epiteliales benignas con diferentes grados de displasia. Se estima que  $> 95\%$  de los adenocarcinomas colorrectales se desarrolla en adenomas, por lo que se consideran lesiones precursoras<sup>1,2</sup>.

De acuerdo con la OMS, los adenomas se clasifican en: tubulares ( $> 80\%$  de glándulas son tipo tubular), vellosos ( $> 80\%$  de glándulas son tipo velloso) y tubulovelloso (combinación de histologías)<sup>3</sup>. De todos los pólipos adenomatosos, el 65-80% son tubulares, el 10-25% tubulovelloso y el 510% vellosos<sup>4</sup>. Los adenomas tubulares en general se asocian a un tamaño menor y exhiben grados de displasia leve; la arquitectura glandular vellosa se asocia a un mayor tamaño y grados más severos de displasia.

Los tres principales factores de potencial maligno en un pólipo radican en el tamaño, tipo histológico y grado de displasia. Los pólipos con un tamaño mayor a 1 cm, con arquitectura glandular vellosa y con focos de displasia de alto grado se consideran pólipos adenomatosos con patología avanzada o adenoma avanzado. Los pólipos adenomatosos malignos son aquellos que presentan focos de carcinoma con invasión de la capa muscular de la mucosa, pero limitado a la submucosa (pT1)<sup>5</sup>.

Aproximadamente el 30.2% de la población mayor de 50 años es asintomática y se detectará, de riesgo promedio, un adenoma en una colonoscopia de escrutinio, y en el 6 al 10% un adenoma avanzado<sup>6</sup>. Las series de polipectomías realizadas en países con programas de escrutinio eficaz reportan que el 80-90% de los pólipos adenomatosos son menores de 1 cm y susceptibles a tratamiento endoscópico sencillo. Sin embargo, se han publicado series que indican presencia de pólipos malignos entre el 0.2 y 11%<sup>5</sup>. La importancia del diagnóstico de los pólipos adenomatosos radica en su relación con el desarrollo de CCR.

El tratamiento endoscópico de los pólipos adenomatosos precedido de una evaluación del tamaño, morfología y predictores de invasión, se realiza para determinar el método ideal de resección, respecto al cual se recomiendan los siguientes:

- Pólipos diminutos, menores de 5 mm, se recomienda la polipectomía con asa fría.
- Pólipos de 1 a 3 mm, donde puede ser difícil el uso de asa fría, se puede utilizar polipectomía con pinza de biopsia fría.
- Los pólipos pequeños, de 6 a 9 mm, deben tratarse con polipectomía con asa fría por tener un perfil de seguridad mayor a la polipectomía con asa caliente en términos de síntomas posprocedimiento y de sangrado.

- Pólipos sésiles de 10-19 mm, se recomienda tratamiento con polipectomía con asa caliente. El riesgo potencial de lesiones térmicas profundas se puede prevenir con la inyección previa de la submucosa<sup>7</sup>. Las tasas de resección incompleta son mayores en lesiones de 10 a 20 mm en un 17.3% en comparación con un 6.8% para lesiones de menor tamaño, por lo que el endoscopista debe ser cuidadoso y asegurar una resección completa.
- En pólipos pediculados se recomienda la polipectomía con asa caliente.
- Los pólipos con una cabeza con diámetro de  $\geq 20$  mm o un tallo de  $\geq 10$  mm deben ser tratados previamente con inyección de adrenalina en el tallo o hemostasia mecánica para reducir el riesgo de sangrado.
- En lesiones planas  $\geq 20$  mm, pólipos complejos y tumores de extensión lateral se recomienda el tratamiento por un endoscopista experimentado en técnicas de resección, en un centro de referencia<sup>7-11</sup>.

### Recomendación 5

- Técnicas de resección endoscópica de las neoplasias incipientes de colon y recto. (Grado 1A)

La cirugía era considerada como la única opción disponible para el tratamiento de los tumores colorrectales grandes incluso para los detectados en etapas incipientes<sup>1</sup>.

La resección endoscópica es una alternativa a la resección quirúrgica de las neoplasias de la mucosa, de la submucosa y de los cánceres intramucosos<sup>2</sup>.

La resección endoscópica incluye la resección endoscópica de la mucosa (REM) y la disección endoscópica de la submucosa (DES).

La resección endoscópica también ofrece capacidades diagnósticas y terapéuticas<sup>2</sup>.

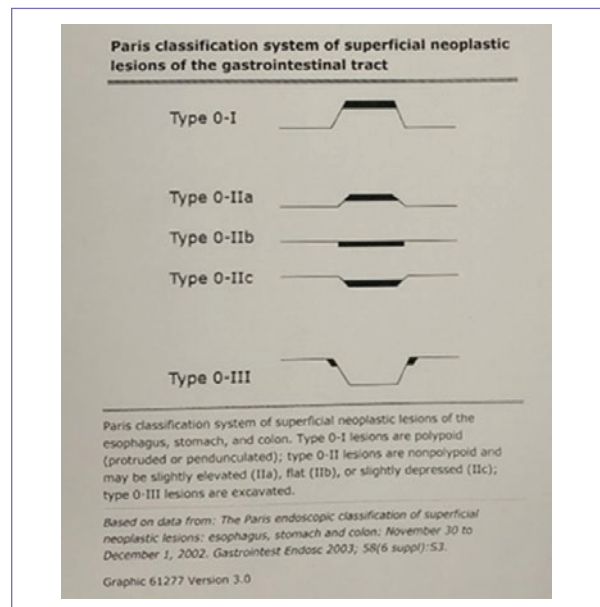
La gran experiencia de Japón en esta técnica llevó a la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastrointestinal a desarrollar una clasificación basada en las características endoscópicas y endosonográficas de estas neoplasias con el objetivo de determinar las que pueden ser resecables por endoscopia. La clasificación de París para este fin es la más utilizada (Fig. 7.1).

### INDICACIONES DE RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE LA MUCOSA Y DE DISECCIÓN ENDOSCÓPICA DE LA SUBMUCOSA

La REM está indicada para el tratamiento de los adenomas colorrectales y de cánceres intramucosos y submucosos superficiales (sm1, invasión  $< 1,000$   $\mu\text{m}$  de la

**Tabla 7.1.** Vigilancia pospolipectomía según los hallazgos en la colonoscopia índice

Hallazgos en colonoscopia	Seguimiento recomendado
Sin pólipos	10 años
Pólipo pequeño ( $< 10$ mm) hiperplásico	10 años
1-2 adenomas pequeños tubulares	5-10 años
3-10 adenomas tubulares	3 años
$> 10$ adenomas	$< 3$ años
1 o más adenomas tubulares $\geq 10$ mm	3 años
1 o más adenomas vellosos	3 años
Adenoma con displasia de alto grado	3 años
<b>Lesiones serradas</b>	
Pólipo sésil serrado $< 10$ mm sin displasia	5 años
Pólipo sésil serrado $\geq 10$ mm	3 años
Pólipo serrado sésil con displasia	3 años
Adenoma serrado tradicional	3 años
Síndrome de poliposis serrada	1 año



**Figura 7.1.** Clasificación de París.

muscular de la mucosa y margen libre de tumor  $\geq 2$  mm) porque el riesgo de metástasis ganglionar es insignificante y los resultados clínicos son excelentes.

La DES es una técnica de mínima invasión aceptado en Japón para el tratamiento del cáncer gástrico y esofágico incipientes<sup>2</sup>. También ha sido efectivo en el tratamiento del CCR incipiente.

Para superar las limitaciones de la REM, se ha propuesto la DES para la resección de lesiones en bloque con el fin de permitir una adecuada y completa valoración histológica. Mas aún, lesiones que podrían ser consideradas muy difíciles de resecar por REM son también consideradas una indicación para la DES, incluyendo lesiones que muestran escaso o ninguna elevación después de la inyección, lesiones con recurrencia local después de un tratamiento previo y lesiones relativamente grandes del tipo protruido<sup>3</sup>.

Los criterios histológicos necesarios para considerar un riesgo bajo de metástasis ganglionar son: lesiones con una invasión a la submucosa < 1,000  $\mu$ m, ausencia de invasión linfovascular, buena diferenciación y margen libre de tumor > 1 mm<sup>3</sup>.

La REM y la DES han ampliado las posibilidades terapéuticas de la endoscopia intervencionista, reduciendo el número de pacientes que habrían sido referidos a una resección quirúrgica<sup>3</sup>.

Las ventajas atribuibles a la resección endoscópica, en comparación con la cirugía, incluyen ser menos invasiva, acortamiento de la estancia hospitalaria y menor coste. Sin embargo, la resección incompleta de estas lesiones resulta en una pronta recurrencia. En estos pacientes, la cicatrización complica intentos futuros de endoterapia<sup>3</sup>.

Se ha determinado que el porcentaje de resección en bloque con REM es del 66.6-80% en tumores menores de 20 mm<sup>3</sup>.

Desafortunadamente, las lesiones grandes requieren una extirpación en fragmentos, incrementando el riesgo de recurrencia. El porcentaje de resección incompleta es más elevado con la resección en fragmentos que con la resección en bloque (18.9 vs. 12.6%)<sup>3</sup>.

El término tumor de crecimiento lateral se usa para definir una lesión grande, plana, con un diámetro mayor de 10 mm, que crece lateralmente a lo largo de la superficie de la mucosa del intestino. Los tumores con crecimiento lateral pueden ser granulares, no granulares o mixtos<sup>4</sup>, y deberán ser resecaados en bloque, porque tienen mayor frecuencia de invasión a la submucosa<sup>3</sup>.

Los tumores de extensión lateral del tipo granular son lesiones que tienen un porcentaje menor de invasión a la submucosa<sup>2</sup>. Si son  $\leq$  20 mm pueden ser tratados con una REM en fragmentos en lugar de una DES, mientras que los mayores de 30 mm son posibles candidatos a DES.

Aproximadamente, el 30% de los tumores con crecimiento lateral no granular con invasión a la submucosa son multifocales, con invasión a la submucosa superficial (sm1).

Las lesiones superficiales del tipo 0-IIC mayores de 20 mm, los tumores intramucosos con el signo de no elevarse y las lesiones sésiles grandes que son difíciles de resecar en bloque por REM son también candidatos para DES<sup>2</sup>.

Los tumores residuales y los tumores recurrentes que ya han sido tratados previamente pueden ser tratados con DES, sin embargo, estas lesiones habitualmente presentan fibrosis severa, por lo que no son buenos candidatos a DES, a excepción de las lesiones localizadas en recto, donde el riesgo de perforación es muy bajo<sup>2</sup>.

Tanto la REM como la DES están asociadas con porcentajes elevados de éxito (85 a 95%). Los porcentajes de recurrencia generalmente oscilan entre el 10 y el 30%, pero en la mayoría de los casos la recurrencia de los pólipos puede ser tratada con terapia endoscópica adicional<sup>5</sup>.

En un metaanálisis de 50 estudios con 6,679 pólipos correspondientes a 6,442 pacientes, las tasas de éxito de la resección endoscópica de los pólipos fueron del 96%. Se detectó cáncer invasor en el 8% de los pólipos. Un total de 543 pacientes (8%) fueron sometidos a cirugía después de la resección endoscópica. El motivo de la cirugía fue una resección incompleta en 503 pacientes (93%) y por evento adverso en 31 pacientes (6%). Se detectó recurrencia de los pólipos en el 14% de los pacientes y de cáncer invasor en el 2% de los pacientes durante el seguimiento. Entre los pacientes que presentaron recurrencia de los pólipos, el 90% fue manejado con tratamiento endoscópico adicional<sup>6</sup>.

Múltiples estudios han demostrado elevados porcentajes de éxito de la DES con porcentajes bajos de recurrencia después de la resección en bloque comparada con la resección en fragmentos con la REM (0 a 2% comparada con 6 a 14%)<sup>7</sup>.

Un metaanálisis de 97 estudios en los que se realizó DES estándar en más de 18,000 lesiones colorrectales reportó resección R0 (márgenes verticales y horizontales libres de neoplasia) en el 83% (IC 96%: 80 a 85%) de los casos y porcentaje de recurrencia a 12 meses del 2% (IC 95%: 1 a 3%)<sup>8</sup>.

La colonoscopia de seguimiento después de la resección endoscópica con DES ha sido recomendada un año después de la resección curativa en bloque, y en el caso de REM después de seis meses de la resección, considerando los porcentajes de mayor recurrencia local con esta última técnica<sup>9</sup>.

La cirugía está indicada cuando un cáncer invasor infiltra las capas más profundas de la submucosa

(sm2-sm3) o cuando hay invasión linfovascular y/o un cáncer pobremente diferenciado que infiltra la sm1<sup>9</sup>.

## Recomendación 6

– La colocación de endoprótesis metálicas autoexpandibles como método de paliación en neoplasias estenosantes es una medida adecuada para evitar cirugía derivativa como la colostomía. (Grado 1A)

Las indicaciones principales de las PMAE en CCR son el tratamiento paliativo de tumores irresecables del hemicolon izquierdo y como puente a la cirugía.

### TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CÁNCER DE COLON CON PRÓTESIS METÁLICAS AUTOEXPANDIBLES

En el ámbito paliativo las indicaciones de las PMAE están mejor definidas que en el ámbito potencialmente curativo. Los objetivos de las PMAE son el alivio de la obstrucción con una estancia intrahospitalaria corta, menor morbilidad y mejor calidad de vida. Las PMAE deben ser el tratamiento ideal para pacientes con obstrucción que no son adecuados para cirugía o que tienen un tumor irresecable o incurable por enfermedad metastásica con reducida esperanza de vida<sup>1</sup>.

Un metaanálisis<sup>2</sup> comparó las PMAE con la cirugía para el tratamiento paliativo de la obstrucción maligna del hemicolon izquierdo, en términos de complicaciones a corto y largo plazo, mortalidad a 30 días, estancia intrahospitalaria y tasa de estomas. El éxito en el alivio de la obstrucción fue elevado en ambos grupos, aunque menor en el grupo tratado con PMAE (99.8 vs. 93.1%;  $p < 0.001$ ). En los pacientes tratados con PMAE, la estancia intrahospitalaria fue más corta (18.8 vs. 9.6 días;  $p < 0.00001$ ) y la mortalidad a 30 días fue significativamente menor (4.2 vs. 10.5%;  $p = 0.01$ ). El estoma permanente fue menor en el grupo con PMAE (13 vs. 54%;  $p < 0.001$ ). La tasa de complicaciones fue similar en ambos grupos (PMAE 34% vs. cirugía 38.1%;  $p = 0.60$ ), pero las complicaciones relacionadas con las PMAE ocurrieron más tarde que las relacionadas con la cirugía (complicaciones tempranas: 13.7 vs. 33.7%,  $p = 0.03$ ; complicaciones tardías: 12.7 vs. 32.3%,  $p < 0.0001$ ). Esta evidencia es suficiente para ofrecer las PMAE como tratamiento paliativo.

### PRÓTESIS METÁLICAS AUTOEXPANDIBLES COMO PUENTE A CIRUGÍA

Aproximadamente el 8.29% de los pacientes con CCR presentan síntomas de obstrucción al momento

del diagnóstico, y aproximadamente el 75% ocurren sobre el hemicolon izquierdo distal al ángulo esplénico<sup>3</sup>. La cirugía de urgencia es el tratamiento convencional, con una morbilidad del 45-50% y una mortalidad del 15-20%<sup>4</sup>. Un metaanálisis que comparó la factibilidad y seguridad de las PMAE como puente a cirugía frente a la cirugía de urgencia demostró que las PMAE mejoraban significativamente la tasa de anastomosis primarias y disminuía la tasa de morbilidad. A diferencia de la cirugía de urgencia, las PMAE no incrementaron el riesgo de fuga postoperatoria a nivel de la anastomosis<sup>5</sup>. La RM para anastomosis primaria, fuga de anastomosis, mortalidad y complicaciones menores fueron: 2.56 (IC 95%: 1.79 a 3.66;  $p < 0.0001$ ), 1.12 (IC 95%: 0.55 a 2.30;  $p = 0.75$ ), 0.51 (IC 95%: 0.26 a 0.98;  $p = 0.04$ ) y 0.65 (IC 95%: 0.45 a 0.93,  $p = 0.02$ ) respectivamente<sup>5</sup>. En otras palabras, las PMAE alivian la obstrucción y mejoran la tasa de anastomosis primaria sin incrementar el riesgo de otras complicaciones.

Sin embargo, aunque los beneficios a corto plazo de utilizar PMAE han quedado establecidos, existen estudios que han originado preocupación sobre sus beneficios a largo plazo y el impacto, desde el punto de vista oncológico, que pueden tener sobre el paciente. Un estudio reportó que la citoqueratina 20 del mARN fue más alta en pacientes que se sometieron a la inserción de una PMAE, y los autores sugirieron una posible relación con la dilatación y presión generada durante el procedimiento<sup>6</sup>. Sabbagh, et al.<sup>7</sup> observaron que la invasión perineural y la invasión a ganglios linfáticos era significativamente más frecuente después de colocar PMAE. Aunque esto es un factor para tomar en cuenta cuando se va a colocar una PMAE, aún queda por confirmarse si la inserción de una PMAE conduce a metástasis del tumor.

Un metaanálisis que comparó los resultados a largo plazo de la utilización de PMAE como puente a cirugía frente a cirugía de urgencias no observó diferencias estadísticamente significativas en la SG a tres y cinco años<sup>8</sup> (OR: 0.85 [0.68-1.08] y OR: 1.04 [0.68-1.57], respectivamente), SLP (OR: 0.96 [0.73-1.26] y OR: 0.86 [0.54-1.36], respectivamente) y tasa de recurrencia local (OR: 1.32 [0.78-2.23]). Los estomas permanentes fueron significativamente menores en el grupo con PMAE (OR: 0.49 [0.32-0.74]). En conclusión, con la evidencia disponible se puede decir que las PMAE como puente a cirugía son oncológicamente seguras. No obstante, y en espera de estudios futuros se sugieren consideraciones para su utilización en estas circunstancias como: no llevar a cabo dilatación después



de colocar una PMAE<sup>9</sup>, y llevar a cabo la resección del tumor entre cinco y siete días después de colocar la prótesis<sup>10</sup>, ya que al menos Broholm, et al. demostraron una relación entre el paso de tiempo transcurrido entre la colocación de la PMAE y el riesgo de recurrencia (OR: 5.1; IC 95%: 1.6-5.8)<sup>11</sup>. De igual manera se sugiere tener una experiencia mínima de 20-30 casos antes de realizar procedimientos sin supervisión en casos de obstrucción aguda en los que se puede presentar perforación intestinal como complicación al procedimiento<sup>12</sup>. No se recomienda la colocación de PMAE en pacientes que tratados previamente con bevacizumab, ya que es un factor de riesgo para perforación intestinal<sup>9</sup>.

## 8. Cirugía oncológica. Metastasectomía

El CCR es la tercera causa mundial más común de cáncer en hombres y la segunda en mujeres, según datos de la OMS.

Hasta el 30% de los casos presentan enfermedad metastásica en el momento de su ingreso, siendo el hígado la localización más frecuente de las metástasis. La muerte generalmente es resultado de enfermedad metastásica. Se reporta en la literatura que hasta el 50% de los pacientes desarrollará metástasis hepáticas durante el curso de su enfermedad. El pronóstico de pacientes con metástasis hepáticas sin tratamiento es pobre, con una supervivencia media entre 5 y 12 meses.

### Hepatectomía

La hepatectomía es la única terapia con potencial curativo. Aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes con metástasis hepáticas aisladas son candidatos a resección hepática. La resección completa de las metástasis hepáticas se asocia a una supervivencia a cinco años superior al 50% en las series más modernas, y es curativa en aproximadamente el 20% de los pacientes (SLP de 10 años)<sup>1,2</sup>. Desafortunadamente a pesar de los avances en la estadificación del tumor y en las técnicas quirúrgicas, las recurrencias sistémicas extrahepáticas y/o locales hepáticas ocurren en el resto de los pacientes, habitualmente entre 12 y 18 meses después de la cirugía<sup>3</sup>. Aproximadamente la mitad de las recurrencias de CCR se limitan al hígado y aparecen de forma más temprana que las recurrencias extrahepáticas; estas últimas son principalmente la afectación de ganglios linfáticos y de pulmones.

La mejoría de las técnicas de imagen preoperatorio, la selección de pacientes, el manejo perioperatorio y las quimioterapias regionales y sistémicas ha impactado en el pronóstico, y sin duda alguna han expandido los criterios de resecabilidad y mejorado la supervivencia en la última década.

### Recomendación

- Se consideran como criterios de resección: garantizar una extracción de la pieza quirúrgica con márgenes microscópicamente (resección R0 más de 1 mm), y enfermedad extrahepática resecable, preservar un adecuado remanente hepático funcional y respetar los principios quirúrgicos de la cirugía hepática tradicional (adecuado aporte vascular, drenaje venoso y drenaje biliar). (Grado 4B)
  - Las metástasis colorrectales se consideran irresecables cuando anatómicamente es imposible su extracción por el compromiso vascular irreconstruible o cuando el volumen del hígado remanente es menor al recomendado según el paciente, a pesar de haber realizado maniobras de hipertrofia, y, por tanto, con alto riesgo de insuficiencia hepática. Otro criterio de irresecabilidad es la enfermedad extrahepática irresecable. (Grado 4B)
- Es necesario garantizar un volumen mínimo de hígado remanente, adecuado para un buen funcionamiento que evite la aparición de insuficiencia hepática posquirúrgica y la muerte. En general, se acepta que en los pacientes oncológicos se deje un volumen residual funcional de más del 20%, cuando el parénquima hepático se considera sano, de más del 30%, cuando ha habido QT previa, y de más del 40% cuando existe alguna hepatopatía crónica<sup>4,5</sup>.

### Tipos de cirugía

Existen dos tipos de resección, la anatómica y la preservadora de parénquima. En varios estudios se ha demostrado que el tipo de resección no influye en forma importante en el pronóstico del paciente<sup>6,7</sup>. No obstante, las que preservan el parénquima se asocian con menores tasas de sangrado y de complicaciones que las resecciones anatómicas; además, la preservación de más parénquima sano es esencial para la función hepática postoperatoria<sup>8-10</sup>.

### Recomendación

- Siempre que sea posible se preferirá la cirugía conservadora de parénquima, ya que asegura la función hepática postoperatoria y permite la aplicación de más estrategias hepáticas en caso de recurrencia,



mostrando beneficio en la SLP y probablemente en la SG. (Grado 2B)

- Cualquier paciente con metástasis hepáticas y/o pulmonares limitadas debe considerarse candidato para una posible resección y debe ser evaluado desde su diagnóstico con estudios adecuados (TC multifásica o RM dinámica) por un cirujano con experiencia, ya que no existen criterios que permitan distinguir entre aquellos pacientes para los cuales es adecuado un tratamiento paliativo y aquellos para quienes es apropiado un tratamiento potencialmente curativo. (Grado 4B)

La terapia sistémica administrada con el fin de convertir las metástasis colorrectales técnicamente no resecables se denomina terapia de conversión y ofrece los mejores medios para «convertir» enfermedad metastásica no resecable a resecable<sup>11</sup>. Además, aunque los tiempos de supervivencia son ligeramente más cortos para los pacientes con CCRm (cáncer colorrectal metastásico) que se someten a una terapia de conversión seguida de cirugía que, para los pacientes con enfermedad inicialmente resecable, son mucho mejores que si no se realizara la resección en absoluto<sup>11,12</sup>.

### Volumen hepático funcional residual

Garantizar un adecuado volumen funcional residual es importante durante la planificación de un procedimiento quirúrgico que involucre la resección hepática en cualquier proporción. Su cálculo se hace mediante volumetría hepática por RM o TC, que permiten la reconstrucción tridimensional del hígado residual futuro y su comparación con el volumen total hepático, lo que da como resultado un porcentaje. Este porcentaje será la guía para definir la posibilidad o imposibilidad de practicar la resección quirúrgica.

#### Recomendación

- El volumen funcional residual necesario, cuando el parénquima hepático está sano, debe ser de, por lo menos, el 20%; cuando el parénquima está sano pero va a someterse a QT, se requiere un remanente hepático de más del 30%, y cuando el hígado es cirrótico, se requiere un volumen funcional residual de más del 40%<sup>13</sup>. (Grado 4B)

### Métodos de hipertrofia hepática

La embolización o la ligadura portal se pueden practicar mediante cirugía abierta o por vía percutánea y facilitan la hipertrofia suficiente para proceder a la cirugía en el 85% de los casos<sup>14,15</sup>. La hipertrofia calculada

del remanente hepático es del 12% del volumen total hepático o del 37% del volumen funcional residual en cuatro a ocho semanas<sup>16,17</sup>. La partición hepática, que consiste en individualizar quirúrgicamente ambos lóbulos hepáticos, permite separar el flujo portal de cada uno de ellos y evita la circulación intraparenquimatosas, lo cual aumenta la tasa de hipertrofia hepática deseada de manera más efectiva en pacientes seleccionados.

La hepatectomía por etapas, descrita por Adam, et al. en el 2000<sup>18</sup>, es una modalidad quirúrgica recomendada para tumores irresecables con metástasis hepáticas bilobares. En la primera cirugía se resecta la mayor cantidad posible de metástasis, evitando la disfunción hepática postoperatoria. La segunda hepatectomía se decide con base en la regeneración hepática y la posibilidad de resecar las lesiones restantes, habiendo hecho control tumoral con QT entre ambas cirugías<sup>19</sup>. La combinación de embolización portal con hepatectomía por etapas ha demostrado buenos resultados. En la primera cirugía se realiza la embolización portal del segmento más comprometido y la resección de las metástasis del futuro remanente hepático para evitar la progresión tumoral, y en un segundo tiempo quirúrgico, cuatro a seis semanas después, la resección de las lesiones restantes.

Recientemente se ha combinado la embolización portal con la partición hepática en el contexto de una hepatectomía por etapas, alcanzándose una importante hipertrofia del remanente hepático, del 61 al 93%, en 9 a 14 días<sup>20</sup>. La principal desventaja de este método es la gran morbilidad que se presenta y, por ende, la selección de los pacientes debe ser cuidadosa para garantizar buenos resultados y debe realizarse en centros con experiencia.

#### Recomendación

- La embolización o la ligadura portal se pueden practicar mediante cirugía o por vía percutánea. Se debe contar con estudio tomográfico multifásico cuatro a seis semanas después del procedimiento. Es necesario realizar volumetría ajustada a la superficie corporal (Vauthey) y llevar a segundo tiempo quirúrgico en el momento idóneo decidido por el equipo multidisciplinario. En caso de falla en hipertrofia, considerar realización de partición hepática u otra estrategia de hipertrofia en un centro con experiencia. (Grado 2B)

### Técnicas ablativas

La ablación consiste en destruir el tumor hepático sin resecarlo. En la ablación local se induce necrosis

tumoral mediante la transmisión de energía térmica directamente al tejido tumoral.

Se han descrito múltiples técnicas para el manejo ablativo de las metástasis hepáticas y la más frecuentemente utilizada es la ablación por radiofrecuencia y microondas.

### **Recomendación**

- Todos los pacientes con lesiones susceptibles de manejo quirúrgico deben ser sometidos a cirugía, reservando las terapias ablativas únicamente para aquellos que por sus condiciones clínicas no pueden ser operados, o para aquellos pacientes cuyas lesiones se localicen profundamente en el parénquima hepático y sean de tamaño pequeño, en número menor de 3 e idealmente menores a 2.5 cm y que requieran procedimientos quirúrgicos complejos para su resección con pérdida de gran cantidad de parénquima hepático sano; en este último grupo de pacientes se puede acompañar con la resección quirúrgica de otras lesiones a las cuales, por su localización, se puede acceder más fácilmente<sup>21</sup>. (Grado 2B)

### **Secuencia de manejo en colon**

Se han propuesto numerosos abordajes para el tratamiento en estos casos.

El abordaje tradicional o clásico consiste en la resección quirúrgica del tumor primario en un primer tiempo quirúrgico y posteriormente QT, para proceder a la resección de las lesiones hepáticas en un segundo tiempo quirúrgico, tres a seis meses después. El tumor primario se debe resecar de manera temprana, considerando que es el foco de las metástasis y los síntomas del paciente, para evitar la progresión de la enfermedad.

La principal desventaja de esta secuencia terapéutica es que permite la progresión de las metástasis hepáticas, las cuales pueden tornarse irresecables, particularmente cuando se presentan complicaciones en el primer acto quirúrgico que impidan el inicio temprano de la QT. Este esquema podría reservarse para los pacientes en los cuales el tumor primario se encuentra sintomático o presenta alguna complicación.

El abordaje simultáneo consiste en la resección de la lesión tumoral primaria y de las metástasis hepáticas en un mismo acto quirúrgico, seguida de QT. Permite la resección temprana de ambas lesiones, impidiendo el retraso quirúrgico, particularmente de la lesión metastásica<sup>22</sup>, y permite el inicio temprano de la QT para mejorar el pronóstico oncológico.

Su principal desventaja es el aumento de la morbimortalidad postoperatoria, al someter al paciente a dos procedimientos quirúrgicos en el mismo acto<sup>23-26</sup>. Esto es principalmente cierto cuando ambas cirugías se consideran mayores.

La estrategia inversa, propuesta por Mentha, et al. en el 2008, consiste en administrar inicialmente tres a seis ciclos de QT sistémica, seguidos por la resección de las metástasis hepáticas y, posteriormente, en un segundo tiempo quirúrgico, resecar el tumor primario, y siempre con QT durante el intervalo entre ambas cirugías<sup>27</sup>. Su postulación se basa en que el pronóstico está determinado por la posibilidad de resecar las metástasis y no por la progresión del tumor primario o sus complicaciones potenciales.

La principal desventaja de este método es que podría permitir la progresión tumoral primaria y sus subsecuentes complicaciones. Sin embargo, por un lado se ha demostrado que cuando se administra QT neoadyuvante se disminuye el tamaño de la lesión primaria y se evita su progresión<sup>28</sup>, y por otro, cuando el tumor primario es asintomático y se inicia este esquema, más del 90% de los pacientes no desarrollan complicaciones asociadas con la lesión primaria.

Por esta razón, la estrategia inversa se considera el tratamiento de elección en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas, en el que el tumor primario es asintomático y las lesiones hepáticas son resecables, limítrofes o, incluso, irresecables<sup>29</sup>.

En 2008 Grundmann, et al. propusieron una modificación al esquema de Mentha, ya que consideraron que los pacientes con lesiones hepáticas resecables desde un inicio no se benefician de la QT neoadyuvante<sup>30</sup>. Se considera que los pacientes con metástasis pueden ser sometidos inmediatamente a cirugía hepática de predominio menor y posteriormente el manejo del primario.

A pesar de las diferentes estrategias propuestas, en algunos estudios comparativos se ha demostrado una supervivencia equivalente entre los diferentes esquemas terapéuticos, siempre y cuando se logren implementar totalmente<sup>31</sup>.

### **Recomendación**

- Para seleccionar la mejor secuencia y estrategia para cada paciente, se debe reevaluar en contexto multidisciplinario, considerar factores fundamentales que correspondan a sus características clínicas, patológicas y de respuesta a tratamiento, y se debe seleccionar aquella que permita la posibilidad de llevar a cabo la estrategia planeada por completo

**Tabla 8.1.** Secuencia de manejo en colon

Diagnóstico	Hallazgos	Resecable o irresecable	Tratamiento primario	Terapia adyuvante
Colonoscopia Tele de tórax Tomografía abdominopélvica BHC, QSC, ACE Determinación panel molecular Biopsia Trucut si existe indicación PET-CT Evaluación multidisciplinaria	Enfermedad sincrónica hepática y/o pulmonar	Resecable  Cirugía hepática menor  Cirugía hepática mayor con factores pronósticos adversos	1 Colectomía con resección hepática y/o pulmonar 2 Neoadyuvancia (2-3 meses)-colectomía-adyuvancia	- QT - Adyuvancia-observación
Evaluación desde inicio por equipo multidisciplinario y la respuesta por el mismo equipo		Potencialmente resecable	1 Terapia sistémica- Reevaluación para conversión cada 2-3 meses (equipo multidisciplinario) Resecable, valorar resección clásica, simultánea o reversa de acuerdo con respuesta	Continuar con QT
		No obstructiva	Quimioterapia	
		Obstrucción	Resección colónica Colostomía	QT

ACE: Antígeno carcinoembrionario; BHC: Citometría hemática; QSC: Quieste sacrocóxigeo; QT: quimioterapia; PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

consiguiendo resección de toda la enfermedad. De esta forma, la recomendación para un abordaje tradicional sería la presencia de un tumor primario sintomático o complicado. Cuando el tumor primario es asintomático y el paciente se encuentra en condiciones clínicas adecuadas para practicar simultáneamente los procedimientos, esta sería la mejor opción, siempre que ambos procedimientos no sean considerados como mayores; en este caso, se recomienda un abordaje reverso modificado, si la lesión es resecable desde un inicio, o uno reversa, si es potencialmente resecable<sup>32</sup>, (Grado 4B) (Tabla 8.1).

### Secuencia de manejo del paciente con cáncer rectal con metástasis hepáticas sincrónicas

El cáncer de recto presenta diferencias significativas en cuanto a su origen embriológico y carcinogénesis<sup>33,34</sup>. Por definición, la cirugía rectal, sobre todo en tumores voluminosos, se considera un procedimiento mayor<sup>35</sup>, por lo que el manejo de los casos que se presentan con enfermedad hepática sincrónica es controvertido<sup>36</sup>. Como en el resto de los subsitios del colon, existen tres opciones de tratamiento principales para el manejo de la enfermedad sincrónica:

- Abordaje tradicional, con resección del tumor primario seguido de algún manejo adyuvante y posteriormente resección de las metástasis hepáticas (Tabla 8.2).
- Abordaje simultáneo, en el cual en la misma intervención se aborda el tumor primario rectal y las lesiones secundarias hepáticas. La ventaja teórica de esta técnica es mejorar la experiencia para el paciente al evitar, potencialmente, una intervención y prevenir la progresión de las metástasis hepáticas durante la recuperación de la cirugía del tumor primario sobre todo en caso de complicaciones<sup>34,35</sup>.
- Abordaje retrógrado o «hígado primero», abordando inicialmente las lesiones hepáticas y posteriormente el tumor primario, ya sea con QT antes o después de cualquiera de estas intervenciones<sup>22</sup>.

Los tumores de recto, sobre todo los profundos, se benefician del uso de RT preoperatoria, ya que reduce más del 50% el riesgo de recurrencia local incluso con escisión mesorrectal<sup>25</sup>, lo que añade la necesidad de agregar este tratamiento con o sin RT. En cuanto a la carga tumoral los pacientes pueden dividirse en cuatro grupos:

### Recomendación

- En el grupo de pacientes fácilmente resecables consideramos adecuado cualquier plan de tratamiento

**Tabla 8.2.** Secuencia de manejo del paciente con cáncer rectal con metástasis hepáticas sincrónicas

Diagnóstico	Hallazgos	Tratamiento primario	Tratamiento primario continuo	Terapia adyuvante
Biopsia Revisión patológica Colonoscopia Tele de tórax TC abdominopélvica ACEUS endorrectal o RM con panel molecular PET-CT no sistemática Evaluación multidisciplinaria	Resecable	QT (2-3 meses) Cirugía, considerar solo si es cirugía hepática menor	Resección clásica, reversa, simultánea	QT
	Irresecable	Sintomático Valorar resección, colostomía o <i>stent</i> Asintomático: QT	Respuesta Considerar cirugía (clásica, reversa, simultánea)	Considerar QT Observación

PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; QT: quimioterapia; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

**Tabla 8.3.** Guías ESMO en función del tratamiento y objetivos

Grupo	Presentación clínica	Objetivo tratamiento	Seguimiento
0	Lesiones resecables hepático/pulmonar. Busca R0	Intento curativo Disminuir recurrencia	Observación vs. QT sistémica
1	Hígado/pulmón únicamente a) Resecable después de QT b) Enfermedad locorregional c) Comorbilidades (edad)	Máxima reducción de tumor Cirugía	QT
2	Múltiple metástasis con: rápida progresión, rápido deterioro, comorbilidades	Buscar máxima reducción QT	QT
3	Múltiples metástasis/sitios con: No opción a resección. Sin sintomatología mayor, deterioro rápido Comorbilidad	QT paliativa Buscar toxicidad mínima	Soporte médico, QT

que pueda alcanzar la condición de no evidencia de enfermedad. Si el tumor primario es pequeño, sobre todo candidato a escisión local, un abordaje simultáneo podría ser adecuado. (Grado 1C)

- Es deseable iniciar con QT en enfermedad hepática de mal pronóstico o incierto, tanto resecable como marginalmente resecable y tumor primario poco voluminoso o asintomático<sup>36</sup>. (Grado 2A)
- Cuando se obtenga la mejor respuesta posible, proceder a la resección hepática y posteriormente iniciar el manejo del recto de la forma habitual, con QT-RT o RT seguida del procedimiento quirúrgico radical necesario<sup>34</sup>. (Grado 4B)
- En enfermedad rectal voluminosa sin compromiso hepático apremiante podría iniciarse con QT-RT o RT seguida del procedimiento quirúrgico radical necesario y posteriormente manejo de la enfermedad hepática mediante QT seguida de cirugía hepática y QT posterior hasta completar el manejo. (Grado 4B)

## Consideraciones especiales

### RE-RESECCIÓN EN ENFERMEDAD RECURRENTE

A medida que las indicaciones para la resección hepática se expanden, más pacientes se presentan con enfermedad recurrente. Se deben considerar cuidadosamente las resecciones adicionales en este contexto.

El principio de resección se mantiene como en la cirugía hepática primaria, es decir, toda enfermedad recurrente puede resecarse y se conservará un volumen hepático suficiente después de la resección. (Grado 4B)

Como resultado, la resección solo se puede ofrecer en una proporción limitada de pacientes. Aquellos individuos con carga tumoral limitada son los más adecuados para repetir procedimientos<sup>37</sup>. Además, existe una mayor necesidad de metastasectomías o ablación en lugar de resecciones anatómicas, ya que un segundo o tercer procedimiento pudiera considerarse<sup>38</sup>. Si la enfermedad no puede ser resecada quirúrgicamente,

estos pacientes pueden ser considerados para la ablación percutánea con RFA (ablación por radiofrecuencia) o MWA, lo que resultará en la mayor conservación del parénquima hepático. (Grado 2B)

### RESECCIÓN EN EL CONTEXTO DE METÁSTASIS PULMONARES

La presencia de metástasis pulmonares no impide la resección hepática, pudiéndose alcanzar tasas de supervivencia superiores al 50% después de la metastasectomía pulmonar<sup>39,40</sup>. De manera análoga a las metástasis sincrónicas, en presencia de enfermedad pulmonar y hepática, se puede considerar la posibilidad de una primera resección pulmonar o primero abordar el hígado.

Las opciones para tratar la enfermedad pulmonar incluyen resección abierta o asistida por vídeo, o RFA percutánea<sup>41,42</sup>. Los procedimientos asistidos por vídeo son más adecuados para lesiones periféricas inferiores a 15 mm que no requieren una lobectomía mayor. (Grado 4B)

La resección simultánea de metástasis hepáticas y pulmonares es claramente posible, pero aumenta el riesgo perioperatorio. Se pueden realizar resecciones repetidas en caso de recurrencia tardía<sup>43-45</sup>. La presencia de enfermedad extrahepática está asociada a peor supervivencia, siendo imprescindible una cuidadosa selección del paciente por el elevado riesgo de recurrencia<sup>46,47</sup>.

## 9. Cirugía oncológica. Cirugía de recto

### Tratamiento quirúrgico del cáncer de recto

La determinación del tratamiento quirúrgico óptimo en un paciente con cáncer de recto es un proceso complejo. La decisión del tipo de intervención está relacionada con el intento primario de curar o de alcanzar una adecuada paliación para mejorar la calidad de vida, incluyendo la probabilidad de mantener o restaurar la función anal (continencia y preservación de las funciones genitourinarias), siempre con el objetivo de disminuir al máximo la probabilidad de recurrencia<sup>1</sup>. (Grado B, nivel de evidencia 2A)

El tratamiento primario para los pacientes con cáncer de recto es la resección quirúrgica del tumor primario. El tratamiento quirúrgico varía de acuerdo con los siguientes tres aspectos:

1. Localización del tumor.
2. Estadío de la enfermedad.
3. La presencia o ausencia de características de alto riesgo (márgenes con compromiso tumoral, invasión

linfocascular, invasión perineural y tipo histológico pobremente diferenciado).

Existe una variedad de métodos quirúrgicos para el tratamiento del tumor primario en el recto, dependiendo de la localización y extensión de la enfermedad, que incluyen:

- a) Polipectomía, mucosectomía.
- b) Excisión local transanal.
- c) Microcirugía endoscópica transanal.

O procedimientos más invasivos como:

- a) Resección anterior baja.
- b) Proctomía con EMT (excisión mesorrectal total), con anastomosis coloanal (RIE).
- c) Resección abdominoperineal.

### Tratamiento por etapas

#### ETAPA 0. Tis NO MO

Las opciones de tratamiento estándar del cáncer de recto en estadio 0 son las siguientes:

- Polipectomía o cirugía. Dependerá del tamaño y el diagnóstico (*in situ*) y si se puede dar un adecuado margen.

#### ETAPA 1. T1-T2 NO MO

Se describen tres opciones:

1. Excisión local.
2. Resección anterior baja.
3. Resección abdominoperineal.

### Excisión local transanal

Son candidatos aquellos pacientes con las siguientes condiciones:

1. T1 NO
2. Tumor menor de 3 cm.
3. Adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado.
4. Situado a menos de 8 cm del margen anal.
5. Menos del 30% de la circunferencia.
6. Móvil.
7. No invasión vascular ni perineural.

La cirugía endoscópica transanal tiene las mismas indicaciones que la excisión local transanal, con la salvedad que sean lesiones más proximales. En ambas deberá realizarse una excisión completa perpendicular a través de la pared intestinal hasta la grasa perirrectal. El margen requerido es > 3 mm y deberá evitarse la fragmentación de la pieza quirúrgica.



Las indicaciones para una cirugía más radical son:

- Margenes positivos.
- Infiltración linfovascular.
- Tumores pobremente diferenciados.
- Invasión por debajo de la submucosa (sm3)<sup>2,3</sup>. (Grado B, nivel de evidencia 4)

Existen reportes de manejo no quirúrgico radical en pacientes con características de alto riesgo, con QT (5 fluorouracilo [5-FU] + RT con 45 Gy), con seguimiento a 7.3 años, y SLP a cinco años del 94%, supervivencia libre de recurrencia local de 98% y SG del 98%<sup>4</sup>. (Grado B, nivel de evidencia 2B)

Estos abordajes no son manejo estándar para tumores T2<sup>5</sup> (Grado C, nivel de evidencia 4), solo para tumores T1.

Las ventajas de la cirugía transanal son:

- Morbilidad mínima.
- Conservación del esfínter.
- Recuperación rápida posquirúrgica<sup>1-5</sup>. (Grado B, nivel de evidencia 2A) (Grado B, nivel de evidencia 3B)

Las limitaciones de la cirugía transanal son:

Ausencia de estadificación de los ganglios linfáticos<sup>6</sup> (Grado C, nivel de evidencia 4) que permitiría decisiones más precisas respecto a la adyuvancia.

La escisión parcial o total de estas lesiones se puede realizar con éxito con escisión local o microcirugía transanal endoscópica y cirugía mínima invasiva transanal, que corresponden a los avances más recientes del armamentario quirúrgico y permiten mejorar la visualización y acceso al recto proximal<sup>7</sup>. (Grado B, nivel de evidencia 2B)

## Cirugía transabdominal

Los pacientes que no son candidatos a tratamiento local deberán ser manejados con cirugía transabdominal, destacando las siguientes técnicas:

- Resección anterior baja. Con resección quirúrgica amplia con disección vascular hasta el nacimiento de la arteria mesentérica inferior en la aorta y la realización de una anastomosis colorrectal o coloanal.
- Resección abdominoperineal. La resección quirúrgica amplia con resección abdominoperineal se utiliza para lesiones del recto inferior que son demasiado distales con afectación de los esfínteres como para permitir una resección anterior baja.

## LESIONES DE TERCIO SUPERIOR Y MEDIO T2 Y T3 N0

Las lesiones de tercio superior y medio T2 y T3 N0 deberán ser manejadas con resección anterior baja con escisión mesorrectal total, que facilita la

linfadenectomía adecuada y mejora la probabilidad para alcanzar margen circunferencial negativo.

La resección abdominoperineal con EMT debe ser realizada cuando el tumor involucra directamente el esfínter anal o el músculo elevador del ano.

La cirugía transanal con escisión mesorrectal total o laparoscópica puede ser utilizada para las lesiones T2 T3 N0 de tercio inferior de recto.

Las lesiones de cualquier T con N1 se centrarán en el manejo neoadyuvante con QT/RT, y serán llevadas a tratamiento complementario con cirugía posterior a la neoadyuvancia.

## Quimioterapia-radioterapia preoperatoria

De acuerdo con los resultados de varios estudios, la QT-RT preoperatoria se convirtió en el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad en estadios clínicos T3-T4 o que tienen compromiso ganglionar<sup>8</sup>. (Grado A, nivel de evidencia 1A)

## 10. Cirugía oncológica. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y robótica

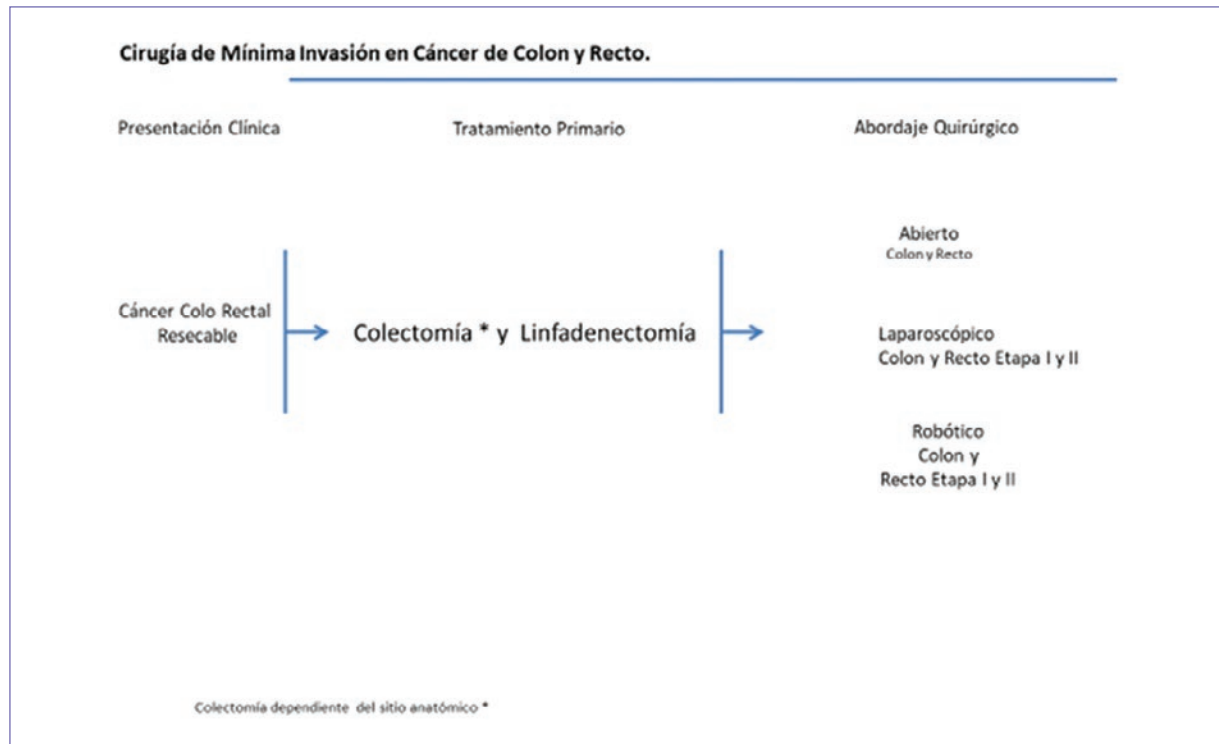
### Cirugía de mínima invasión en cáncer de colon y recto

La incorporación de cirugía de mínima invasión en cáncer de colon ha permitido el abordaje de casos con mayor complejidad quirúrgica, con beneficios para el paciente y con resultados oncológicos equivalentes a la cirugía abierta<sup>1</sup>. Esta cirugía incluye laparoscopia y cirugía robótica, siendo ambos aceptados como tratamiento del cáncer de colon.

La cirugía laparoscópica presenta ventajas tales como incisiones reducidas, reducción del dolor postoperatorio y por tanto menor uso de opioides, menor estancia hospitalaria, tiempos de recuperación cortos y menor sangrado postoperatorio.

La cirugía robótica ofrece las mismas ventajas que la cirugía laparoscópica y añade visualización 3D, visualización en 10X, precisión y exactitud en tiempo real, mayor confort para el cirujano, ampliación de rangos de movimiento, detección y filtro del temblor y movimientos del cirujano. Todo esto permite el abordaje quirúrgico de mínima invasión de casos de mayor complejidad que de otra forma se ofrecerían solo por técnica abierta<sup>2</sup> (Fig. 10.1).

Una de las limitantes para utilizar las técnicas de mínima invasión son la incapacidad para tolerar la posición, el neumoperitoneo y las propias de la anestesia<sup>3</sup>.



**Figura 10.1.** Cirugía de mínima invasión en cáncer de colon y recto.

En cuanto al cáncer de recto, existen publicaciones recientes que alertan sobre el uso de mínima invasión para casos que fueron llevados a QT neoadyuvante<sup>4</sup>.

En el estudio ACOSOG Z6051<sup>5</sup>, los pacientes con cáncer de recto en estadios I y II que fueron llevados a cirugía de mínima invasión posterior a QT-RT neoadyuvante mostraron resultados inferiores en la pieza quirúrgica comparados con aquellos que fueron operados con técnica tradicional (abierto). Están pendientes los resultados oncológicos finales, por lo que mientras no se publiquen los hallazgos definitivos, el uso de mínima invasión en cáncer de recto deberá individualizarse de acuerdo con la respuesta al tratamiento neoadyuvante y la experiencia del centro hospitalario.

### Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en cáncer de colon

Se debe considerar que hasta el 8% de los pacientes con cáncer de colon primario y hasta el 25% con enfermedad recurrente desarrollarán metástasis confinada al peritoneo. La carcinomatosis peritoneal se asocia a un importante decremento en la supervivencia de los pacientes<sup>6</sup>.

**Tabla 10.1.** Características de la escala PSDSS (Peritoneal Surface Disease Severity Score)

**Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) of Colorectal Cancer with Peritoneal Dissemination**  
*J Surg Oncol*, 2009 Jan 1;99(1):9-15. doi: 10.1002/jso.21169.

Clinica	CT- PCI	Histología
No síntomas 0	PCI < 10 (Bajo) 1	G1 G2 N- L- V- 1
Síntomas moderados 1	PCI 10-20 (Medio) 3	G2 N+ and/or L+ and/or V+ 3
Síntomas severos 6	PCI > 20 (Alto) 7	G3 Anillo de sello 9

Etapas	Etapas	Etapas	Etapas
I	II	III	IV
2-3	4-7	8-10	>10

Síntomas moderados = Pérdida de peso < 10 %, Dolor abdominal moderado, ascitis leve  
 Síntomas severos = Pérdida de peso > 10 %, dolor severo, obstrucción intestinal, ascitis sintomática

Peitz JO, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J

La cirugía citorreductora (CRS) y la QT intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se han establecido como alternativas en el tratamiento de estos pacientes. Múltiples estudios han demostrado beneficio respecto a la supervivencia de estos pacientes comparados con la terapia estándar basada en QT, pudiendo alcanzarse supervivencias del 25 al 50% a cinco años<sup>7</sup>.

Los factores pronósticos asociados a una mejor supervivencia son la citorreducción completa y la histología favorable. La localización más frecuente de recurrencia es la peritoneal, observada en el 80% de los pacientes con un tiempo medio para su aparición de 33 meses.

Los factores pronósticos de mayor peso en la recurrencia son el estado ganglionar del tumor primario, el índice de carcinomatosis peritoneal, la presencia de complicaciones postoperatorias y la citorreducción incompleta<sup>8</sup>.

El objetivo de la CRS es la eliminación de las células resistentes favoreciendo la circulación sanguínea, lo que a su vez mejora la perfusión del citotóxico y estimula la proliferación del ciclo celular.

La QT intraperitoneal pretende tratar toda la enfermedad microscópica, que está condicionada a una mejor penetración tisular por difusión y convección, lo que a su vez implica mayor acumulación del fármaco en el interior de la célula tumoral. De esta forma se pretende obtener concentraciones intraperitoneales más elevadas que las plasmáticas<sup>9</sup>.

La escala PSDSS (*Peritoneal Surface Disease Severity Score*) nos ayuda a determinar el candidato ideal para CRS. Dicha escala toma en consideración los síntomas, índice de carcinomatosis y la histología del tumor primario. Divide la gravedad de la enfermedad en cuatro etapas dependiendo del puntaje, en donde solo las etapas I y II son candidatas a tratamiento quirúrgico, en la etapa III se considera la QT para la evaluación de la respuesta y en la etapa IV el tratamiento es paliativo (Tabla 10.1)<sup>10</sup>.

En el cáncer de colon con diseminación peritoneal se debe considerar si el paciente presenta carcinomatosis peritoneal con enfermedad a distancia y/o PSDSS 3 o 4, en cuyo caso se debe considerar tratamiento sistémico.

Dentro de las características clínicas se debe considerar<sup>11</sup>:

- Ausencia de metástasis extraabdominales.
- Ausencia de obstrucción ureteral.
- Ausencia de obstrucción biliar.

En el caso de enfermedad peritoneal sin enfermedad extraabdominal se valorará tratamiento quirúrgico con CRS e HIPEC tomando en cuenta un índice de carcinomatosis peritoneal menor de 20 (los mejores candidatos serán los que presenten índice de carcinomatosis de Sugarbaker menor de 20 puntos y un PSDSS 1 o 2). El índice de carcinomatosis peritoneal descrito desde 1993 por Sugarbaker ha sido validado y se considera estándar actualmente para evaluar el grado de metástasis peritoneales de cada paciente.

El fármaco de elección será la mitomicina C a 30 mg/m<sup>2</sup> con una dosis límite de 50 mg. Se administrará el 50% de la dosis al inicio de la infusión y el 50% restante a los 30 minutos, con un tiempo total de administración de 90 minutos. La solución a considerar dependerá de la disponibilidad del centro hospitalario. No se debe utilizar oxaliplatino.

El uso de la hipertermia favorece la penetración del citotóxico y condiciona:

- Incremento de la toxicidad de los agentes de QT.
- Aumenta el flujo sanguíneo, lo que condiciona un incremento en la sensibilidad del tumor a la QT.
- Incrementa la penetración en tumores sólidos.

La técnica recomendada en HIPEC es la cerrada, ya que ayuda a alcanzar la temperatura de 43 °C y a mantenerla constante, así como la distribución intraabdominal y disminuye la exposición del personal de salud<sup>12</sup>.

La citorreducción con HIPEC está indicada solo en aquellos pacientes bien seleccionados, ya que la supervivencia dependerá del puntaje de la escala PSDSS, siendo en la etapa I de 86 meses, en la etapa II de 43 meses, en la etapa III de 29 meses y en la etapa IV de 28 meses.

## 11. Biología molecular

Las pruebas moleculares para seleccionar terapias convencionales y dirigidas para pacientes con CCR han sido el foco de numerosos estudios recientes y actualmente se ha convertido en una práctica estándar para el tratamiento. Los laboratorios de patología molecular y las agencias regulatorias se enfrentan al reto de proporcionar resultados de forma rápida y eficiente. Realizar biomarcadores moleculares implica la selección del ensayo adecuado, el tipo de muestra, el momento en el que se debe realizar la prueba y el tiempo oportuno de entrega de resultados.

### Consideraciones preanalíticas

La estandarización del procesamiento de tejidos para pruebas de biología molecular en pacientes con CCR continúa siendo un reto. Las muestras obtenidas a partir de tejidos fijados en formol y conservados en parafina son adecuadas para realizar pruebas de biomarcadores moleculares en CCR. Sin embargo, el tiempo desde la obtención del tejido hasta que es colocado en el fijador debe reducirse, en la medida de lo posible, para prevenir la degradación de proteínas y ácidos nucleicos que puede ocurrir durante la isquemia fría<sup>1</sup>. La fijación en formol amortiguado al 10% es, generalmente, adecuada para cualquier procedimiento de análisis de proteínas, ARN y

ADN. Idealmente, el tejido se debe fijar entre 6 y 48 horas<sup>2</sup>. El uso de otras muestras (p. ej., citologías) requiere validación adicional. Las muestras de tejido con metástasis o recurrencias de CCR son ideales para realizar biomarcadores moleculares con fines de tratamiento, sin embargo, si este tejido no está disponible, se pueden utilizar muestras del tumor primario<sup>3</sup>.

La biopsia líquida utiliza suero o plasma para evaluación de recidiva tumoral, principalmente. La naturaleza no invasiva de este enfoque (monitoreo por medio de pruebas de sangre) ofrece un gran potencial para uso clínico. Sin embargo, en la actualidad, la aplicación práctica de los ensayos de biopsia líquida requiere validación sólida y estudios adicionales para determinar su utilidad clínica<sup>4</sup>.

### Recomendación 1

- La fijación del tejido debe ser con formol amortiguado al 10%. (Grado 5A)
- La fijación del tejido no debe ser menor a 6 horas ni exceder 48 horas. (Grado 4A)
- Los cortes de tejido para las pruebas de biomarcadores deben realizarse inmediatamente antes del análisis. (Grado 4A)

El médico patólogo desempeña un papel central en la realización de biomarcadores, ya sea que realice las pruebas en forma local o se envíen a un laboratorio de referencia acreditado. En ambos casos, es necesario que seleccione las áreas de tumor, tomando en cuenta la calidad y cantidad de la muestra (> 30% de tumor viable) y que se excluyan zonas de necrosis, hemorragia o tejido colónico normal<sup>5</sup>. En muestras con bajo porcentaje de células neoplásicas, es posible que el patólogo seleccione en la laminilla y bloque de parafina las áreas más adecuadas para enriquecer el contenido de células neoplásicas en el estudio molecular. Esta información se debe documentar en el informe de biomarcadores.

La referencia de tejido de laboratorios de patología quirúrgica a centros de referencia de patología molecular se debe realizar de forma oportuna. Se sugiere que el 90% de los especímenes deben enviarse en tres días hábiles y, en el laboratorio de referencia, el tiempo de respuesta para estas pruebas debe ser menor a 10 días hábiles<sup>6</sup>. Los laboratorios de biología molecular deben utilizar metodologías validadas para biomarcadores moleculares de CCR de acuerdo con las mejores prácticas de laboratorio<sup>7</sup>. Es indispensable que el laboratorio de patología molecular incorpore a su programa de control de calidad interno los biomarcadores de cáncer de colon y participe en controles de calidad externos para cada prueba.

### Recomendación 2

- El médico patólogo debe seleccionar las áreas de tumor (> 30%) y excluir zonas de hemorragia, necrosis o tejido normal. (Grado 4A)
- Se deben establecer políticas para garantizar la asignación y utilización eficiente del tejido para pruebas moleculares, particularmente en muestras pequeñas (Grado 4A)
- Los biomarcadores moleculares para CCR deben estar debidamente validados de acuerdo con las mejores prácticas de laboratorio. (Grado 4A)
- El laboratorio debe integrar las pruebas moleculares de CCR a su sistema de control de calidad interno y externo. (Grado 4A)

Los principales biomarcadores que se deben realizar en pacientes con CCR son: mutaciones de *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, así como IMS. Otros biomarcadores (*PTEN*, *PIK3CA*) y la biopsia líquida están actualmente en fase de validación como factores pronósticos y predictivos.

### Estado mutacional RAS

El estado mutacional de los oncogenes *RAS* debe realizarse con el fin de seleccionar pacientes candidatos a cualquier terapia anti-EGFR (factor de crecimiento epidérmico). Análisis retrospectivos iniciales demostraron que pacientes con mutaciones en el exón 2, codones 12 y 13 del gen *KRAS* no se beneficiaban de recibir cetuximab junto con QT estándar<sup>8</sup>. Estudios posteriores permitieron confirmar que existen otras mutaciones en los oncogenes *NRAS* que también predicen falta de respuesta al panitumumab<sup>9</sup>. Por lo anterior, el análisis mutacional debe incluir los genes *KRAS* y *NRAS*, en codones 12 y 13 del exón 2, 59 y 61 del exón 3, y 117 y 146 del exón 4.

La determinación de las mutaciones *RAS* (*RAS*-extendido o ampliado) se debe realizar al momento del diagnóstico de cáncer de colon metastásico (CCRM) en tejido incluido en parafina de la lesión metastásica, o bien, en caso de no contar con este material, en el tumor primario<sup>10,11</sup>. Las tecnologías que existen hoy en día para poder abordar estas mutaciones son principalmente la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real y la secuenciación de dichos exones, ya sea por los métodos Sanger, pirosecuenciación u otros.

### Recomendación 3

- El estado mutacional de *RAS* es un biomarcador predictivo negativo para tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR. (Grado 1A)



- El estudio de *RAS* se debe realizar en todos los pacientes al momento del diagnóstico de CCRm e incluir *KRAS* [exón 2 (codones 12 y 13), exón 3 (codones 59 y 61) y exón 4 (codones 117 y 146)] y *NRAS* exones 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61 y 117). (Grado 1A)
- Para realizar las pruebas se puede utilizar tejido conservado en parafina, ya sea de la lesión metastásica o del tumor primario, con tecnología previamente validada. (Grado 3A)

### **Estado mutacional BRAF**

Las mutaciones de *BRAF*, principalmente V600E, se ha identificado en el 8 al 12% de pacientes con CCRm. Se asocian a neoplasias primarias de colon derecho con mayor frecuencia de metástasis ganglionares y a peritoneo, y casi siempre son mutuamente excluyentes con mutaciones de *RAS*<sup>12,13</sup>.

Existe evidencia de que los pacientes con *RAS* no mutado/*BRAF* mutado obtienen un beneficio menor de las terapias anti-EGFR comparado con los pacientes *RAS/BRAF* no mutados. Sin embargo, hasta el momento no se recomienda descartar el uso de terapia anti-EGFR en estos casos. Algunos estudios han mostrado beneficio del uso del esquema FOLFIRINOX más bevacizumab en primera línea en pacientes con *BRAF* mutado<sup>14-16</sup>.

Por otro lado, las mutaciones somáticas de *BRAF*<sup>V600E</sup> se han asociado a casos esporádicos de deficiencia en el sistema de reparación de apareamientos erróneos o *mismatch repair* (MMR) con fenotipo específico de IMS. Sin embargo, no se relaciona con mutaciones germinales de MMR (síndrome de Lynch), por lo que es de utilidad para descartar este síndrome.

La presencia de mutaciones de *BRAF* es un marcador pronóstico negativo con impacto considerable en la supervivencia<sup>17</sup>, por lo que es necesario realizar el estudio de mutaciones somáticas, idealmente, al momento del diagnóstico, ya que es una neoplasia biológicamente diferente y, en combinación con la determinación de la IMS, es de utilidad para diferenciar mutaciones germinales de mutaciones somáticas de MMR. En pacientes con CCRm, la prueba debe ser simultánea a *RAS* para evaluación pronóstica y estratificación de riesgo.

#### **Recomendación 4**

- La prueba de *BRAF*<sup>V600E</sup> se debe hacer de forma simultánea que *RAS* para evaluación pronóstica y estratificación de riesgo. (Grado 1B)
- Se debe realizar análisis de mutación *BRAF*<sup>V600E</sup> en tumores con deficiencia de MMR (IMS) para evaluación del riesgo de síndrome de Lynch. La presencia

de mutación *BRAF* apoya la etiología esporádica. La ausencia de mutación *BRAF* no excluye el síndrome de Lynch. (Grado 1B)

### **Inestabilidad microsatelital**

Los microsatélites son secuencias repetitivas presentes en el ADN y constituidos por unidades de repetición en tándem. Las regiones del genoma donde se encuentran los microsatélites son difíciles de replicar y puede haber errores en la nueva cadena de ADN. En condiciones normales, es posible reconocer y reparar estos errores y así mantener la integridad del genoma. Este mecanismo se denomina sistema de reparación de apareamientos erróneos o *mismatch repair* (MMR). Las alteraciones en este sistema provocan un cúmulo de mutaciones e inducen el desarrollo tumoral<sup>18</sup>.

Se ha propuesto que los fallos en los sistemas de control dan lugar a una inestabilidad genómica intrínseca a la célula, que favorecerá el aumento (entre 100 y 1,000 veces) y el cúmulo de mutaciones, e inducen el desarrollo tumoral. La inestabilidad genómica más estudiada y mejor caracterizada es la IMS, descrita inicialmente en pacientes con cáncer de colon esporádico y también en CCR hereditario no polipósico (CCHNP).

El estudio de la vía reparadora MMR se utiliza fundamentalmente para identificar a pacientes con síndrome de Lynch y pacientes con CCRm. Es un factor predictivo importante para tratamiento con inmunoterapia y se caracteriza por mutaciones en la línea germinal de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y, menos frecuente, en *PMS2* o *EPCAM*. La determinación de las proteínas producto de estos genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) se realiza mediante inmunohistoquímica.

Se identifica IMS en el 4 al 8% de pacientes con CCRm y se ha asociado a neoplasias poco diferenciadas y estadios avanzados<sup>19</sup>. El 30% de estos pacientes también presentan mutaciones de *BRAF*<sup>V600E</sup>. La combinación de ambos biomarcadores se relaciona con pronóstico desfavorable<sup>17</sup>.

#### **Recomendación 5**

- La determinación de la IMS en el contexto de CCRm puede proporcionar información útil para el asesoramiento genético. (Grado 2B)
- Se deben realizar pruebas de IMS en pacientes con CCR para identificar síndrome de Lynch en pacientes de alto riesgo y/o determinar pronóstico. (Grado 2B)



- Es necesaria la determinación de la IMS, ya que tiene un fuerte valor predictivo para el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario. (Grado 2B)

### Otros marcadores moleculares

La ruta PI3K-AKT-mTOR es otra de las principales vías efectoras de la señalización intracelular que activa la estimulación de EGFR. El 15% de los CCR presentan mutaciones activadoras de PIK3CA, el 69% de ellas en el exón 9 y el 20% en el exón 20. En algunos estudios, las mutaciones en el exón 20 se han asociado con respuestas pobres al cetuximab.

Otra vía de activación de esta ruta es la pérdida de función de PTEN, que algunos autores han asociado también con menor respuesta a tratamiento anti-EGFR, sin embargo, no hay evidencia actual de su utilidad clínica, por lo que la determinación del estado de PI3K y PTEN en estos pacientes no debe realizarse de forma sistemática, ya que no es necesaria para la toma de decisiones terapéuticas.

## 12. Radioterapia

### Objetivo del tratamiento con radioterapia en cáncer rectal

Al igual que en otras neoplasias, se debe enfocar el problema oncológico de forma integral. Por un lado, los aspectos relacionados con el problema local y/o regional y por otro, el problema de la diseminación.

En las neoplasias con tendencia a permanecer localizadas durante un tiempo prolongado antes de la diseminación o en las etapas tempranas de muchas otras, los tratamientos locales son fundamentales para su curación. En cánceres más avanzados, donde el riesgo de diseminación es mayor, la terapia sistémica cobra mayor importancia, aunque los tratamientos locales permanecen como una forma de asegurar el control locoregional y de esta forma evitar las consecuencias desastrosas que conlleva un tumor no controlado. («La peor morbilidad es una neoplasia no controlada», AFO.)

Por tanto, el empleo de más de una modalidad de tratamiento para una determinada neoplasia se fundamenta en alguno o algunos de los siguientes objetivos.

### CONTROL LOCAL EN EL CÁNCER RECTAL

El tratamiento fundamental para el cáncer de recto es la cirugía. Sin embargo, los porcentajes de recurrencia solo con cirugía son demasiados elevados y se

**Tabla 12.1.** Resultado posterior a cirugía aparentemente completa

Etapa	Muerte por Ca (5años) ( % )	Recurrencia local ( % )
T1-2 N0	15-25	1-10
T3-4 N0	20-40	5-35
N+ve	45-75	15-50
Total	30-60	5-50

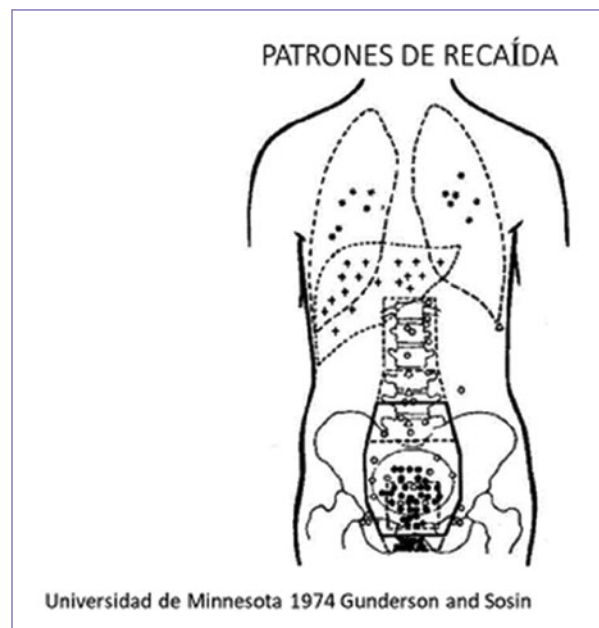
TABLA No. 1

**Tabla 12.2.** Cáncer rectal. Fallas vs. tratamiento

Tratamiento	F.L.R.	S.C.E.	F.L.U*
Rt inicial ( 125)	36%	49%	9.6%
Qx inicial ( 177)	43%	39%	40%
Rt + Qt inicial (220)	38%	50%	17%

\* FALLA LOCAL ÚNICA

TABLA 2



**Figura 12.1.** Patrones de recaída (tomada de Gunderson, et al., 1974<sup>1</sup>).

incrementan en paralelo a una mayor etapa (Tabla 12.1). Esto llevó a incluir a la RT como parte del tratamiento de estos pacientes, con el objetivo primario de reducir la recurrencia, situación que siempre se acompaña de un grave deterioro en la calidad de vida en la etapa final de la enfermedad. Previo a incluir una modalidad más de tratamiento en una neoplasia, se debe de conocer el patrón y porcentaje de fallas. Si la falla local predomina o es un componente importante en el patrón de fallas, se justifica incluir otra terapia local. Un objetivo adicional sería si una disminución importante en las recurrencias se traduciría en una mayor supervivencia.

Los primeros reportes fueron de estudios no aleatorizados, pero en la mayoría de ellos había una tendencia sostenida de disminución de las recurrencias en sintonía con lo que sucedía en otros tumores como los del área de cabeza y cuello. En una revisión retrospectiva del Hospital de Oncología del IMSS también se encontró una menor frecuencia de recurrencias en pacientes con RT precirugía (Tabla 12.2).

Fue, sin embargo, el reporte de Gunderson, et al.<sup>1</sup> sobre laparotomías en pacientes con cáncer de recto recurrente el que marcó un antes y un después, ya que permitió conocer la historia natural del cáncer de recto inicialmente localizado. Se realizaron laparotomías seriadas a 75 pacientes con cáncer de recto (uno excluido) y se constató datos de actividad tumoral en 52 de ellas. Se observó la existencia de un componente local en aproximadamente el 90% de las fallas, siendo el único dato de falla en el 50% de los casos. Las metástasis aisladas fueron poco frecuentes (Fig. 12.1).

Esto motivó la realización de estudios clínicos aleatorizados, con el objetivo de documentar de forma prospectiva las observaciones constatadas de forma retrospectiva. Estos resultados, utilizando diversos esquemas de RT fundamentaron la capacidad de la RT en la reducción de las recurrencias aproximadamente a la mitad en comparación con solo cirugía.

Estudios posteriores comparando el tiempo de la RT (antes, después o incluso en técnica de sándwich), mostraron resultados favorables a la RT preoperatoria, y además, con la administración de RT posterior a la cirugía no solo los resultados fueron menores, sino que esta se acompañó de mayor morbilidad intestinal (enteritis, fístulas, hemorragia, ulceración, estenosis) a pesar de diversas alternativas quirúrgicas encaminadas a disminuir el riesgo de ello (Tablas 12.3 y 12.4).

En Suecia fue donde se hicieron los mejores estudios para determinar el tiempo óptimo de la administración de la RT y los resultados fueron contundentes. En un reporte a 13 años se encontró que seguía habiendo una

**Tabla 12.3.** Cáncer rectal. Radioterapia poscirugía

CÁNCER RECTAL Rt post-cirugía	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas para disminuir la morbilidad (quirúrgicas):</li> </ul>	
1.	Reperitonealización.
2.	Colgajos de epiplón para llenar el hueco pélvico.
3.	Retroversión uterina en mujeres.
4.	Implantes de silicón.
5.	Uso de malla absorbible.

**Tabla 12.4.** Cáncer de recto. Morbilidad de radioterapia poscirugía

CÁNCER DE RECTO Morbilidad de Rt post-Qx:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas técnicas para disminuir la morbilidad:</li> </ul>	
1.	Proteger I.D., en los campos laterales.
2.	Usar estudios de tránsito intestinal.
3.	Tratar en decúbito ventral.
4.	Tratar con la vejiga llena.
5.	Angular 10-20 grados el haz

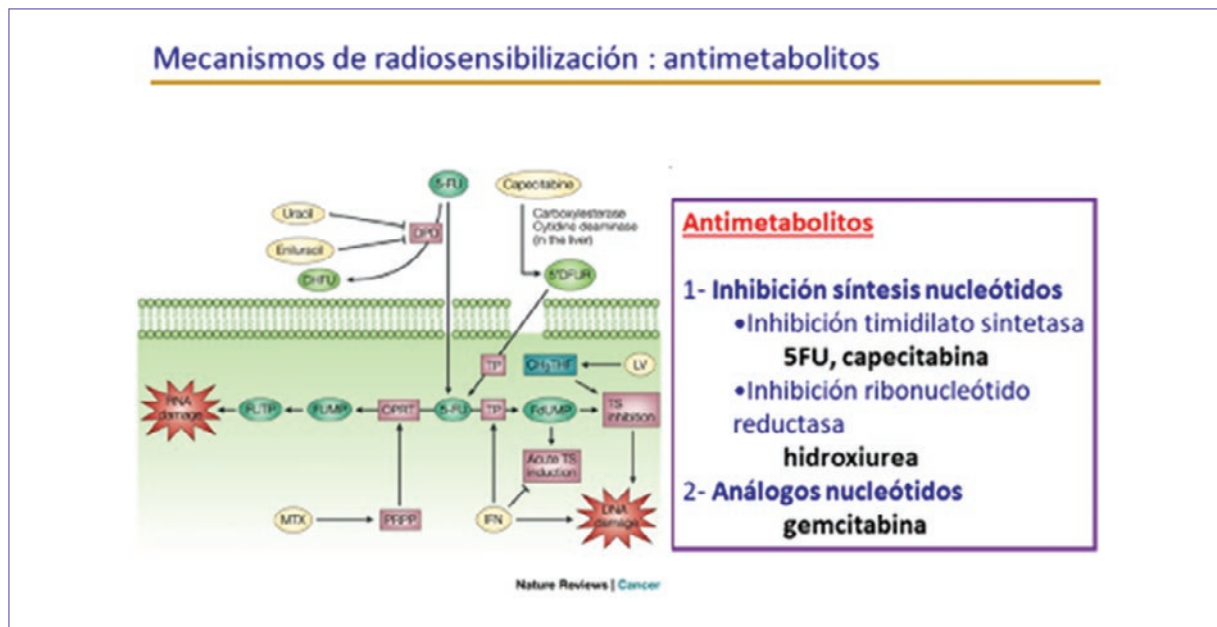
**Tabla 12.5.** Estudio sueco en cáncer rectal

Estudio Sueco en cancer rectal			
	RT + S (553) (%)	S (557) (%)	
Recurrencia local	11	27	p<0.001
Supervivencia a 5 años.	58	48	p=0.004

Tabla No. 5  
RT 25Gy/5/5d  
N Engl J Med, 1997 y JCO 2005

disminución significativa en las recurrencias con la RT precirugía y que ello se acompañó de un aumento significativo en la supervivencia total (ST) (Tabla 12.5). Simultáneamente a lo anterior se estandarizaron las dosis con base en aspectos radiobiológicos<sup>2</sup>.

A pesar de que con cirugía y RT los resultados en cuanto a control locorregional eran mejores frente a solo cirugía, los mismos distaban de ser los óptimos y por ello el siguiente paso en el camino de buscar mejores resultados finales fue agregar QT a la RT. La administración simultánea de algunos fármacos logra un efecto sinérgico. Es importante conocer de dichos



**Figura 12.2.** Mecanismos de radiosensibilización: antimetabolitos.

fármacos la dosis adecuada, el tiempo en que se deben administrar y, algo importante, el patrón de morbilidad que se tendrá con la combinación. Uno de los primeros fármacos en ser empleado en forma concomitante fue el 5-FU (Fig. 12.2). Un estudio que marcó la pauta fue el estudio alemán, realizado por Sauer, et al.<sup>3</sup>, donde se demostró que la combinación de RT más QT preoperatoria era superior al mismo manejo en el escenario posquirúrgico. En efecto, todos los indicadores fueron favorables al grupo tratado con QT más RT, (Tabla 12.6) seguido de cirugía, a excepción de la ST (recurrencia, morbilidad aguda y tardía, así como preservación de esfínteres). Se debe recordar que una falla local posterior a manejo multidisciplinario es muy difícil de rescatar y como se mencionó anteriormente, se acompaña de pérdida importante de calidad de vida provocada por dolor, fístulas, infecciones, compresión vascular venosa y linfática, compromiso radicular, etc.

Otro estudio que ha dado la pauta para disminuir las recurrencias es el estudio holandés<sup>4</sup>. En este estudio se estandarizó que la cirugía realizada debería incluir la ex-cisión total del mesorrecto (ETM) y si bien es cierto que las fallas locales fueron menores que las reportadas en otros estudios, estas fueron un 50% menores en el grupo tratado con RT neoadyuvante usando el esquema de 25 Gy en cinco fracciones. Es decir, una buena cirugía siempre será mejor que una mala cirugía, pero los resultados en cuanto a control locorregional serán aún mejores con la adición de RT antes de la cirugía (Tabla 12.7).

**Tabla 12.6.** Radioterapia en cáncer de recto. Radioterapia + quimioterapia precirugía vs. poscirugía

RT EN CÁNCER DE RECTO RT + QT PRE Vs POST QX		
• Estudio Alemán: (> 800 pacientes)		
	Rt + Qt → Qx	Qx → Rt+Qt
Falla local	6%	15%*
Morb. Aguda	27%	40%*
Morb. Tardía	14%	24%*
Pres. esfínter (194)	39%	20%*
Supervivencia	74%	76%
*P: Significativa		
Tabla 6		Sauer R et al: NEJM 2004, 351 P: 1731

Adaptada de Sauer, et al., 2004<sup>3</sup>.

**Tabla 12.7.** Cáncer rectal. Netherlands trial

Cáncer rectal: "Netherlands Trial"			
	RTS (924) (%)	S (937) (%)	
Recurrencia local	6	12	p<0.00001
Supervivencia a 5 años.	62	60	ns
TABLA 7		RT 25Gy/5/5d Kapiteijn, NEJM 2001; Leer, ESTRO 2002	

En resumen, se considera que la RT precirugía en dosis superiores a 45 Gy o equivalente con esquemas cortos disminuye entre un 50 y un 70% el total de fallas que se presentarían con tratamientos solo quirúrgicos. Con RT posterior a cirugía solo se disminuye un 30-40% del total potencial de fallas al costo de mayor morbilidad aguda y tardía.

Además de lo anterior en cuanto a resultados oncológicos, el administrar la RT previo a la cirugía tiene otras ventajas (Tabla 12.8), que se explican a continuación.

### **SUPERVIVENCIA TOTAL**

Existen pocos estudios que reportan no solo disminución de las recurrencias, sino un aumento de la ST. Es preciso recordar que el problema del cáncer es dual: problema local y/o problema regional, así como sistémico. Aun en el caso de que la ST no se incrementara como consecuencia de un mayor control locorregional, tenemos que recordar que este no solo es un requisito para la potencial curación del paciente, sino que, en caso de no lograrlo, ello repercutirá directamente en una mala calidad de vida en la parte final de la evolución de la neoplasia.

En la actualidad, el uso de distintos esquemas de tratamiento sistémico ha hecho posible cierta cronificación de la enfermedad. Al mismo tiempo, su uso conjunto con distintos procedimientos quirúrgicos destinados principalmente a la resección de metástasis pulmonares y hepáticas u otro tipo de procedimientos como SBRT (radioterapia estereotáctica extracraneal), radiofrecuencia, etc., han llevado a una ST muy superior a la alcanzada hasta hace 2-3 décadas, pero ello debe tener como requisito el control locorregional del cáncer.

Para valorar si la disminución en el porcentaje de recurrencias supone mayor supervivencia se requiere que las mismas sean un componente único en la falla de una neoplasia en un alto porcentaje y para validarlo se debería disponer de un gran número de pacientes y un seguimiento prolongado para que una pequeña diferencia pueda alcanzar significancia estadística. En la actualidad este tipo de datos es difícil de conseguir, ya que inicialmente el tratamiento neoadyuvante incluye tanto RT como QT.

Algunos todavía sostienen que la cirugía debe de ser la primera terapia en los casos operables y resecables. Aducen que la selección para RT sería con base en criterios histopatológicos y que esta no se retardaría. El argumento es que algunos pacientes no requerirían RT, pero hoy en día con los estudios de imagen es posible seleccionar aquellos pacientes con altas probabilidades de requerir solo cirugía y en cuanto al segundo argumento, la progresión durante la neoadyuvancia

**Tabla 12.8.** Radioterapia precirugía: ventajas

Rt pre Qx: Ventajas Tabla No. 8	
•	Disminuir las siembras tumorales.
•	Menor toxicidad aguda.
•	Mayor radiosensibilidad y menos toxicidad aguda.
•	Aumento de la preservación del esfínter.
•	Permite resección de algunos tumores irresecables.
•	Aumentar el control locorregional.
•	Esterilizar la actividad tumoral periférica y las micrometástasis ganglionares.
•	Disminución de las metástasis...?

es muy rara y son casos que de por sí tienen un muy mal pronóstico.

### **OTROS**

El tratamiento quirúrgico del cáncer rectal, principalmente el localizado en tercio medio bajo o inferior, implica la pérdida funcional (resección abdominoperineal) y la necesidad de colostomía, con las consecuencias físicas, emocionales, sociales, sexuales, etc, que la acompañan. El tratamiento con RT y ahora acompañada de QT logra que, en algunos pacientes, se pueda preservar la continuidad intestinal, ya sea de primera intención o con una colostomía de protección (meses) y en un segundo tiempo realizar la anastomosis. La neoadyuvancia proporciona al cirujano mayor confianza para tener un menor margen distal sin que ello represente un aumento significativo de las recurrencias.

### **Morbilidad**

Hasta hoy no existen tratamientos para el cáncer exentos de un gran potencial de complicaciones agudas y tardías. En ocasiones se pasa por alto este aspecto tan trascendente para el paciente. La combinación de QT+RT puede incrementar el riesgo de morbilidad y debemos informar de ello al paciente. Con solo RT previo a la cirugía, la morbilidad aguda es poco frecuente y de fácil control con medicación para ello y solo en muy pocos casos se tiene que suspender el tratamiento. Lo más importante es conocer si la RT predispone a un aumento de las complicaciones quirúrgicas (hemorragia, infecciones, dehiscencia, abscesos, más días de hospitalización) y si estas dependen del tiempo posterior a la RT cuando se realiza la cirugía. Aparentemente se presentan en pacientes operados más de ocho semanas después de terminada la RT.



Hoy en día esto es importante porque hay la tendencia de retardar la cirugía esperando mayor porcentaje de respuestas completas y así evitarla. Desde el punto de vista radiobiológico, es poco probable que después de dos meses aumenten en forma significativa, pero ello se acompaña siempre de un aumento en la morbilidad quirúrgica.

Un tercer aspecto son las complicaciones tardías en pacientes sometidos a QT+RT seguido de cirugía, sobre todo en pacientes en quienes se preserva la continuidad intestinal. Hay mayor frecuencia de evacuaciones/día, evacuaciones nocturnas, incontinencia, urgencia, irritación de la piel perianal, mayor uso de antidiarreicos y heces de menor consistencia. A veces esto conduce a un aislamiento social.

Un último problema que considerar, en lo que a morbilidad respecta, son las complicaciones sobre intestino delgado en pacientes sometidos a cirugía de inicio y RT o RT+QT posteriormente. Se presentan en un 5 a 15% y son: obstrucción, perforación, hemorragia, ulceración y, en ocasiones, síndrome de mala absorción. En no pocas ocasiones se requiere cirugía para la resolución de estos problemas. Este problema se presenta dado que el intestino delgado cae hacia la pelvis y si bien es cierto que hay varias medidas quirúrgicas y técnicas para minimizar el problema, lo cierto es que inevitablemente habrá un mayor riesgo de que se presente morbilidad grave (Tablas 12.9 y 12.10), además de que es realmente excepcional que veamos que el cirujano realizó alguna de estas medidas.

### Recomendaciones para radioterapia en cáncer rectal

La RT es el uso de radiación ionizante a dosis tumorícidas a un volumen blanco determinado. La RT juega un papel fundamental en tres escenarios:

1. Enfermedad temprana.
2. Enfermedad localmente avanzada:
  - a. Neoadyuvante.
  - b. Adyuvante.
3. Enfermedad metastática:
  - c. Terapia de conversión.
  - d. Control de síntomas.

#### ETAPA TEMPRANA (T1-T2)

- Los tumores en etapa I y II, estadificados correctamente, sin factores de riesgo, pueden tratarse con cirugía de inicio y evaluar RT postoperatoria basado en la presencia de factores de riesgo para recurrencia presentes, ya sea en el reporte completo de

**Tabla 12.9.** Cáncer rectal. Radioterapia poscirugía

CÁNCER RECTAL Rt post-cirugía	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medidas para disminuir la morbilidad (quirúrgicas):</li> </ul>	
1.	Reperitonealización.
2.	Colgajos de epiplón para llenar el hueco pélvico.
3.	Retroversión uterina en mujeres.
4.	Implantes de silicón.
5.	Uso de malla absorbible.

**Tabla 12.10.** Cáncer rectal. Escisión local

Cáncer rectal Escisión local	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones T1 bien seleccionadas: Control local a 5 años de 82-97% y una Supervivencia total a 5 años &gt; 90% con solo escisión + RT</li> </ul>	
<b>INDICACIONES:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores menores de 4 Cm</li> <li>• cT1 (o T2 favorable y seleccionados)</li> <li>• Bien a moderadamente diferenciados.</li> <li>• Móviles, polipoides.</li> <li>• No ulcerados</li> <li>• No infiltración linfovascular.</li> </ul>	

patología o en la información quirúrgica de hallazgos no conocidos antes de la cirugía.

- En los pacientes estadificados CT1, tratados de inicio con un abordaje transanal con el fin de preservar la continuidad intestinal pero con informe de patología de presencia de factores de alto riesgo como margen positivo, invasión linfovascular, histología poco diferenciada, se deberá ofrecer tratamiento quirúrgico transabdominal, reservando la RT como manejo adyuvante para aquellos pacientes no candidatos a cirugía radical o que no deseen esta. Solo para tumores seleccionados y donde se cuente con la infraestructura adecuada se puede dar terapia intracavitaria siguiendo las pautas señaladas desde hace varias décadas por Papillon<sup>5</sup> (Tabla 12.10).
- En pacientes con etapa CT2 tratados con cirugía transabdominal, la RT adyuvante no ha demostrado beneficio en quienes no existe evidencia de enfermedad residual<sup>6</sup>.

#### CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO (T3-T4 N+)

El tratamiento con RT se ha asociado a una disminución de las tasas de recurrencia local.



- En la actualidad, el tratamiento multimodal con RT QT seguido de cirugía que incluya escisión total de mesorrecto (ETM) se considera el tratamiento estándar (T3-T4, N+) ± QT adyuvante.

### Radioterapia neoadyuvante

El manejo neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado resecable ha demostrado ventajas en la disminución de la recurrencia local, SLP y aumento en las tasas de preservación de esfínter, aunque no se ha demostrado diferencias en la ST<sup>7</sup>.

Múltiples estudios han comparado la RT preoperatoria con la postoperatoria. Un estudio alemán<sup>3</sup> de fase III demostró disminución de las tasas de recurrencia local (6 vs. 15%;  $p = 0.006$ ), menor toxicidad (27 vs. 40%;  $p = 0.001$ ), favorables al tratamiento con QT-RT neoadyuvante con tasas de preservación de esfínter favorables (alrededor del 39%), sin diferencias en la ST.

Se conocen dos metaanálisis de estudios aleatorizados fase III publicados por Mc Carthy, et al. y Rahbari, et al., que demuestran de forma contundente un impacto positivo del tratamiento preoperatorio concomitante con QT, comparado con el postoperatorio<sup>8,9</sup>.

Las principales ventajas del abordaje terapéutico neoadyuvante son:

- Reducción del volumen tumoral.
- Incremento en las tasas de resección completa.
- Mayor preservación de esfínter.

Cuando la localización del tumor es en el tercio inferior, se observa mayor beneficio por incrementar la tasa de preservación de esfínter.

En tumores del recto o rectosigmoides, localizados exclusivamente por encima de la reflexión peritoneal, el manejo preoperatorio con RT no ha demostrado las mismas ventajas oncológicas que en el tercio medio e inferior, lo cual está relacionado con la diferente historia natural en la que la falla pélvica no es un componente importante y por ello el no beneficio.

### Radioterapia adyuvante

Desafortunadamente, en los departamentos de RT llegan aún muchos casos, y no necesariamente en etapas tempranas, que fueron abordados de inicio con cirugía, y en ocasiones realizadas sin criterios oncológicos.

- En pacientes tratados con cirugía como manejo inicial, la RT ha demostrado una disminución de la recurrencia local aunque en menor porcentaje que con manejo preoperatorio.

Es importante revisar en forma completa el informe de patología, así como la nota quirúrgica y los estudios de imagen previos para sustentar el manejo adyuvante.

Las indicaciones de RT adyuvante en cáncer rectal son:

- T3-T4.
- N positivo.
- Enfermedad residual micro y macroscópica.
- El intervalo de tiempo óptimo para iniciar el tratamiento adyuvante no deberá exceder las ocho semanas. No existe evidencia del beneficio de RT más allá de seis meses.

Estudios retrospectivos (Vikram) del MSKCC demostraron diferencias significativas en el porcentaje de fallas locorregionales entre RT realizada antes y después de dos meses.

### Dosis de tratamiento recomendadas

Una dosis de 25 Gy en cinco fracciones o equivalente en fracciones de 1.8 Gy es capaz de evitar un 30 a 50% de recurrencias que se presentarían en pacientes con márgenes limitados ( $\leq 1$  mm) o con infiltración ganglionar. Este porcentaje aumenta hasta un 70 a 90% para pacientes con márgenes mayores o bien con N0. La dosis 10 (dosis que mata al 90% de las células neoplásicas) es de 7 Gy en tres a cuatro fracciones. En la enfermedad subclínica, la población celular es de  $10^4$  o  $10^5$  y, por tanto, se requieren de 28 a 35 Gy en fracciones de 7 Gy o equivalente en otras protracciones. Estas dosis pueden disminuirse si se agrega QT, ya que la misma equivale a una reducción de  $10^2$  o  $10^3$  (Gy de la QT).

Las dosis recomendadas en RT son las siguientes:

- 45-50.4 Gy en 25 a 28 fracciones a la pelvis.

En el escenario preoperatorio, tras la administración de 45 Gy, algunos autores recomiendan una dosis de 5.4 Gy en tres fracciones como incremento, con un margen de 2 cm del tumor y de 5.4 a 9 Gy para RT postoperatoria siempre que se pueda excluir del volumen final al intestino delgado. El objetivo final de este incremento es la esterilización de toda la enfermedad microscópica o macroscópica residual, que podría no alcanzarse con una dosis de 45 a 50.4 Gy.

Otro esquema ampliamente aceptado en la actualidad es la administración de 25 Gy en cinco sesiones. Este esquema no se recomienda en el escenario adyuvante por su excesiva toxicidad. En caso de utilizarlo, no se recomienda hacerlo en forma concurrente con QT por la elevada toxicidad aguda.

## Protracción

Actualmente existe controversia respecto a la administración de cinco fracciones o de 25-28 fracciones.

El esquema de cinco sesiones puede realizarse con:

- Cirugía temprana. La cirugía se realiza la semana posterior a la RT. Se recomienda cuando en los estudios de imagen no hay datos que sugieran un tumor irresecable y no localizado en tercio medio bajo o inferior.
- Cirugía retardada. La cirugía se efectúa de seis a ocho semanas después de la RT.

Cuando el objetivo del tratamiento es la máxima reducción posible de la etapa o la negativización de la pieza quirúrgica la recomendación es:

- Curso corto de RT con esquema de 25 Gy en cinco fracciones con cirugía retardada (seis a ocho semanas post-RT), principalmente en pacientes con enfermedad CT3, no voluminosos y preferentemente de tercio medio y superior. En estos casos, con el curso largo se obtienen resultados similares.
- El curso largo se recomienda en tumores de tercio medio bajo o inferior con el que se ha observado una tendencia (no significativa) de mejor control locorregional.
- En tumores irresecables o de localización baja se recomiendan dosis superiores a 54 Gy, para convertirlos en resecables o para incrementar el porcentaje de preservación anatómica.

## Enfermedad metastática

- En pacientes con enfermedad metastática limitada en hígado y pulmón, el uso de RT con fin radical deberá de ser considerado únicamente en casos altamente seleccionados o en el contexto de un ensayo clínico, mediante el empleo de técnicas altamente conformadas como RT de intensidad modulada o RT estereotáctica (SBRT).
- La RT no deberá reemplazar a la metastasectomía.

## Radioterapia paliativa

- En pacientes con tumores primarios irresecables, diseminados o recurrentes, con falla a tratamientos sistémicos o no candidatos a ellos, se deberá contemplar la posibilidad de RT paliativa, ya sea al primario o algún sitio metastático, o a ambos.

Las pautas de RT paliativa son las mismas que las utilizadas en otras neoplasias. La RT puede indicarse para el tumor primario o para sitios metastáticos sintomáticos y susceptibles de ser tratados.

El alivio sintomático, ya sea de los síntomas del tumor primario o de las metástasis, impacta positivamente en la calidad de vida final del paciente.

- Se recomienda el empleo de esquemas de RT cortos, con dosis biológico-equivalentes suficientes, con el fin de no consumir muchos días o semanas de la etapa final de la vida de estos pacientes.

Al final, tenemos que preguntarnos: ¿Sabemos dónde estamos y a donde nos dirigimos? ¿Queremos solo un aumento de las curaciones, del control locorregional, sin importar la repercusión en la calidad de vida? ¿Cómo encontrar el equilibrio entre ambas alternativas?

«Si pudiéramos saber primero en donde estamos y a donde nos dirigimos, podríamos juzgar mejor qué hacer y cómo hacer las cosas». Abraham Lincoln

## 13. Oncología médica. Antiangiogénicos (1.<sup>a</sup> y 2.<sup>a</sup> línea)

### Introducción

El proceso de la nueva formación de vasos sanguíneos es un elemento fundamental en la supervivencia, crecimiento y metástasis en el CCR<sup>1</sup>. El trastorno de la expresión involucra elementos proangiogénicos y antiangiogénicos, lo que se traduce en la formación anómala de los vasos sanguíneos, tanto estructural como funcionalmente<sup>2</sup>. Pero los elementos asociados a la génesis vascular no solo dependen de las células tumorales, sino también de su microambiente. Hoy día contamos con fármacos con acción asociada a la regulación anómala de la angiogénesis. Para su uso, no se han reconocido biomarcadores predictivos, por lo que su utilidad se extiende a tumores tanto RAS *wild type* (wt) como RAS mutado (mut). El primer antiangiogénico aprobado fue el bevacizumab en combinación con IFL (irinotecán, fluorouracilo, leucovorina)<sup>3</sup>.

Los mecanismos de angiogénesis involucran principalmente a los tres receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1 y 2, VEGFR-3 asociado principalmente a linfangiogénesis, los ligandos VEGF A, B, C y D, y el factor de crecimiento placentario (PIGF). Los sitios de acción de cada fármaco se especificarán más adelante<sup>4</sup>.

El bevacizumab neutraliza el VEGF-A humano y se utiliza en combinación con QT tanto en primera como en segunda línea<sup>5-7</sup>. El aflibercept es una proteína de fusión recombinante que actúa frente al VEGFR-2 (receptor del VEGF-A, VEGF-B y PIGF) y que se utiliza en tratamiento de segunda línea combinado con FOLFIRI (irinotecán, fluorouracilo y leucovorina)<sup>5-7</sup>. El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del VEGFR-2 y se utiliza en segunda

línea de tratamiento del CCRm<sup>5-7</sup>. El regorafenib es un inhibidor multikinasa oral que inhibe la actividad de diversas proteincinasas y que se utiliza para el tratamiento de pacientes en los que el CCRm ha progresado después de los otros tratamientos disponibles<sup>5-7</sup>. Todos estos fármacos han sido aprobados en Europa, en los EE.UU. y en México por las autoridades sanitarias correspondientes.

Las guías clínicas (como la ESMO y NCCN [National Comprehensive Cancer Network]) indican que en un paciente con enfermedad irresecable el tratamiento de primera línea recomendado es un doblete o triplete citotóxico añadido a un fármaco antiangiogénico, mientras que en segunda línea se debería optar por un doblete o monoterapia, más un antiangiogénico (bevacizumab, aflibercept o ramucirumab, estos últimos dos solo aprobados con esquema de FOLFIRI). Existen estudios que han demostrado la utilidad de la combinación de FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, FOLFOXIRI, capecitabina con bevacizumab en primera línea y en segunda línea de tratamiento excepto con el triplete FOLFOXIRI<sup>5,6</sup>.

### Primera línea

Para tomar la decisión del tratamiento se deberá tomar en cuenta diferentes factores como son estado funcional, edad, mutaciones de *RAS* y *BRAF*, localización e intención del tratamiento<sup>8-10</sup>.

### POTENCIALMENTE RESECABLES

La resección inicial se prefiere sobre la terapia neoadyuvante para la mayoría de los pacientes más que QT inicial.

Para pacientes con buen estado funcional que tienen más de cuatro metástasis (a menos que todas estén localizadas en un solo lóbulo hepático) con sospecha radiográfica de involucro de ganglios portales o enfermedad bilobar, se sugiere el tratamiento sistémico inicial seguido de una evaluación quirúrgica.

Deben administrarse dos a cuatro ciclos de QT preoperatoria (ocho semanas) para pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables<sup>10</sup>.

El tratamiento inicial permitirá conocer el comportamiento de la enfermedad; si la enfermedad progresa la resección no ofrece beneficio. Si la enfermedad responde o se mantiene estable, debe realizarse tanto la resección de primario como de enfermedad metastásica. La secuencia óptima de resección del primario y/o metástasis no tiene una definición clara.

Se debe evaluar la respuesta radiográfica en intervalos de seis a ocho semanas; la cirugía debe realizarse tan pronto como las metástasis sean claramente resecables.

El esquema óptimo para usarse en escenario neoadyuvante no se encuentra bien establecido.

Las opciones sugeridas son FOLFOX, FOLFOXIRI, FOLFIRI o XELOX con o sin bevacizumab (en caso de *RAS* mutado). Se debe valorar el uso de bevacizumab en este escenario dado al beneficio marginal y el riesgo de complicaciones<sup>8</sup>.

### PACIENTES INOPERABLES

El esquema de FOLFOX-FOLFIRI más bevacizumab está indicado en pacientes con buen estado funcional en escenario metastásico, en ausencia de factores predictivos validados. Puede ser en paciente con tumores *RAS/BRAF* mutado o no mutado ante contraindicación para recibir un anti-EGFR y en los casos con tumor primario de colon derecho con cualquier estado de mutación de *RAS* y *BRAF*.

La elección del esquema de QT de primera línea dependerá de las características y comorbilidades del paciente.

Para pacientes en buen estado funcional, se sugiere QT de combinación con un doblete: FOLFOX, XELOX o FOLFIRI. Estos tres agentes activos de QT fluoropirimidinas, irinotecán y oxaliplatino se correlacionan con una mediana de supervivencia mayor en los ensayos fase III sin diferencias en su secuencia<sup>11-13</sup>.

Estos mismos esquemas de QT son los recomendados en combinación con bevacizumab.

En el estudio FIRE 3, donde se comparó FOLFIRI con bevacizumab vs. cetuximab, los porcentajes de respuesta global fueron mayores con cetuximab (62 vs. 58%; OR: 1.18; IC 95%: 0.85-1.64;  $p = 0.18$ ), la SG fue mayor con cetuximab (33 vs. 25 meses) sin diferencias en la SLP (10.3 vs. 10.2 meses)<sup>14</sup>.

Sin embargo, en un análisis subsecuente, el beneficio de cetuximab estuvo limitado a aquellos pacientes con tumor primario de colon izquierdo, mientras que en los tumores del lado derecho, el bevacizumab mejoró la SG (23 vs. 18.3 meses)<sup>15</sup>.

En el estudio CALGB/SWOG 80405 se comparó FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab vs. cetuximab en población *KRAS* wt y los resultados indicaron que la SG fue la misma (30 vs. 29 meses) así como la SLP<sup>16,17</sup>. Similar al estudio FIRE, la SG fue superior con cetuximab en colon del lado izquierdo y con bevacizumab en lado derecho.

### TRIPLETE VS. DULETE

Para la mayoría de los pacientes se sugiere una QT basada en duplete (FOLFOX, XELOX o FOLFIRI más bevacizumab) más que un triplete.

Sin embargo, el esquema FOLFOXIRI con o sin bevacizumab puede considerarse como una opción en primera línea en pacientes seleccionados que puedan tolerar un tratamiento intensivo (pacientes jóvenes, alta carga tumoral, terapia de conversión para metástasis hepáticas inicialmente irresecables, contraindicación para cetuximab/panitumumab (*RAS/BRAF* mutado)).

El esquema FOLFOXIRI ha sido directamente comparado con terapia de duplete en tres estudios y ha mostrado superioridad en dos de estos.

En un estudio italiano que incluyó 244 pacientes compararon el esquema de FOLFIRI vs. FOLFOXIRI. FOLFOXIRI fue significativamente superior en tasas de respuesta (66 vs. 41%), en número de pacientes que completaron una cirugía de citorreducción, en SLP y SG (23 vs. 17 meses)<sup>18</sup>.

Tasas similares de respuesta objetiva y SG (29.8 vs. 25.8 meses) se observaron en el estudio TRIBE favorables a FOLFOXIRI-bevacizumab vs. FOLFIRI-bevacizumab, aunque no describieron un análisis específico de la proporción lograda de resección de metástasis hepáticas en vista de solo contar con 21% de la población con estas características<sup>19</sup>. El estudio OLIVIA fase II realizado específicamente para evaluar la utilidad de FOLFIRI-NOX-bevacizumab en la conversión de las metástasis hepáticas confirma la eficacia del esquema incrementando las respuestas tumorales y la supervivencia libre de enfermedad<sup>20</sup>. Los efectos adversos grado 2 a 4 fueron más comunes con FOLFOXIRI, incluyendo diarrea, estomatitis, neutropenia y neuropatía periférica<sup>21</sup>.

En esquema de triplete como FOLFOXIRI, el agente biológico preferido incluso en tumores de lado izquierdo es el bevacizumab<sup>22</sup>.

### DURACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA

En regímenes basados en oxaliplatino, FOLFOX más bevacizumab, la toxicidad relacionada con el oxaliplatino, particularmente la neurotoxicidad, limita la cantidad de terapia efectiva que se puede administrar.

La neurotoxicidad a largo plazo puede mitigarse mediante intervalos intermitentes sin oxaliplatino.

Cuando se utiliza FOLFOX con o sin bevacizumab para el tratamiento de primera línea es razonable interrumpir el oxaliplatino temporalmente mientras se mantiene una fluoropirimidina con o sin bevacizumab<sup>8</sup>.

En ambos entornos la continuación del oxaliplatino también es una opción si el paciente responde a la terapia y no hay evidencia de neuropatía.

### GRUPO DE EDAD AVANZADA

En un metaanálisis de 10 estudios aleatorizados el impacto de agregar bevacizumab, oxaliplatino o irinotecán a la fluoropirimidina en primera línea en pacientes mayores de 70 años indicó que la adición de bevacizumab a la fluoropirimidina mejora de manera estadísticamente significativa la SG con *hazard ratio* (HR) de 0.78 y SLP con HR de 0.55. El agregar oxaliplatino no mejora la SG, pero sí la SLP, con HR de 0.81, al igual que agregar irinotecán con HR de 0.82<sup>23</sup>.

En el estudio fase II AVEX, que explora capecitabina más bevacizumab vs. capecitabina en población mayor de 70 años, se comprobó un incremento de la SLP significativo de 9.1 vs. 5.1 meses<sup>24</sup>.

### CONTRAINDICACIONES PARA EL USO DE BEVACIZUMAB

En general no se encuentran bien definidas. Debe considerarse cirugía mayor dentro de los últimos 28 días, enfermedad tromboembólica y la presencia de metástasis cerebrales activas<sup>25</sup>.

### ANGIOGÉNESIS EN COLON DERECHO E IZQUIERDO

En múltiples estudios aleatorizados y controlados se ha descrito que el pronóstico de vida es peor en colon derecho que izquierdo (HR para SG: 1.56; IC 95%: 1.43-1.70;  $p < 0.0001$ )<sup>10</sup>.

Este efecto se ha asociado a un perfil genómico diferente y seguramente de esta diferencia, se desprenden diferentes formas de acción antitumoral de las terapias blanco molecular. La gran diferencia de acción se aplica especialmente a los fármacos anti-EGFR. En el caso de los antiangiogénicos, el efecto predictivo es menos claro de acuerdo con los metaanálisis que incluyen comparaciones directas de cetuximab/panitumumab vs. bevacizumab (FIRE-3/AIO KRK0306, CALGB/SWOG 80405 y PEAK). Los pacientes con tumores de colon izquierdo y status RAS wt tienen una supervivencia mayor, de forma estadísticamente significativa, con tratamiento basado en anti-EGFR comparado con tratamiento anti-VEGF asociado a la QT estándar empleada (HR: 0.71; IC 95%: 0.58-0.85;  $p = 0.0003$ ). Por el contrario, en los pacientes con tumores del colon derecho, el beneficio con anti-EGFR es muy pobre y el bevacizumab se asocia a supervivencia más



prolongada numéricamente (HR: 1.3; IC 95%: 0.97-1.74;  $p = 0.081$ ) y periodo libre de enfermedad, aunque estadísticamente no significativo. Esta información es el origen de las recomendaciones actuales de tratamiento en las guías de manejo como la de la ESMO y la ESMO Pan-Asian<sup>26,27</sup>.

### Recomendación

- Cáncer de colon RAS wt:
  - Derecho: QT estándar + bevacizumab. (Grado 2A)
  - Izquierdo: QT estándar + anti-EGFR. (Grado 2A)
- Cáncer de colon RAS mut:
  - Derecho: QT estándar + bevacizumab. (Grado 2A)
  - Izquierdo: QT estándar + bevacizumab. (Grado 2A)

## Segunda línea

La elección del tratamiento con antiangiogénicos dependerá de la primera línea de QT seleccionada. En pacientes que recibieron bevacizumab en la primera línea las alternativas son<sup>28</sup>:

1. Continuar con bevacizumab y cambiar la QT. El beneficio fue demostrado en el estudio TML, con mejoría significativa en la SG de 11.2 vs. 9.8 meses<sup>29</sup>. (Grado 2A)
2. Afibercept más FOLFIRI en pacientes que recibieron FOLFOX ± bevacizumab en la primera línea. El beneficio fue demostrado en el estudio VELOUR, en el que la SG fue significativamente más prolongada con afibercept (13.5 vs. 12.1 meses). El beneficio y la seguridad fueron similares con o sin tratamiento previo con bevacizumab<sup>30</sup>. (Grado 2A)
3. Ramucirumab más FOLFIRI. Los resultados del estudio RAISE, en pacientes que progresaron a primera línea con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina, mostraron una SG mayor con ramucirumab (13.3 vs. 11.7 meses), así como la SLP (5.7 vs. 4.5 meses). El ramucirumab no cuenta aún con aprobación en México para esta indicación<sup>31</sup>. (Grado 2A)

### Recomendación angiogénesis en segunda línea

Tratamiento de cáncer de colon con manejo previo de QT con bevacizumab:

- Bevacizumab con esquemas de oxaliplatino o irinotecán + pirimidina fluorinada.
- FOLFIRI + afibercept en casos con o sin tratamiento previo de bevacizumab en 1a primera línea y que hayan recibido esquema basado en oxaliplatino. (Grado 2A)

## 14. Oncología médica. Anti-EGFR (1.ª y 2.ª línea)

### Efectividad de terapia anti-EGFR de acuerdo con el estado mutacional de RAS

El cetuximab un anticuerpo monoclonal quimérico y el panitumumab anticuerpo monoclonal completamente humanizado se unen al dominio extracelular del EGFR y son opciones de tratamiento importantes en pacientes con CCRm. Las proteínas RAS son efectores de la señalización dentro de la vía cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK). El gen *RAS* está mutado entre el 40 y 50% de los pacientes con CCRm, siendo la mutación más frecuente en *KRAS*. Las mutaciones en los codones 12 y 13 del exón 2 del *KRAS* llevan a una activación constitutiva de la vía MAPK y está bien establecido que esta mutación predice resistencia al tratamiento a terapias anti-EGFR<sup>1</sup>.

Inicialmente se identificó la mutación en *KRAS* exón 2, pero en un análisis retrospectivo de los estudios PRIME, con FOLFOX-4 más panitumumab y CRYSTAL, con FOLFIRI y cetuximab, se identificó la existencia de otras mutaciones de *KRAS* además del exón 2, como es en los exones 3 y 4, así como mutaciones en los exones 2, 3 y 4 de otro oncogén *NRAS*. Todas estas mutaciones se asociaron a nula respuesta a terapia anti-EGFR, por lo que no se recomienda su uso en presencia de dichas mutaciones<sup>2</sup>.

Estudios preclínicos y clínicos retrospectivos que sugieren que la mutación G13D del exón 2 de *KRAS* no provee resistencia a la terapia anti-EGFR y específicamente a cetuximab<sup>3</sup>, sin embargo habrá que tomarlo con cautela hasta no tener estudios confirmatorios.

El uso de anti-EGFR en primera en combinación con QT (FOLFOX o FOLFIRI) en pacientes con CCRm y determinación de RAS wt ha mostrado un claro beneficio clínico en SLP, en tasas de respuesta y SG<sup>4-6</sup>. En el escenario de una segunda línea solo se ha reportado ventajas en SLP y tasas de respuesta, no así en SG<sup>7,8</sup>.

### Recomendaciones (nivel de evidencia categoría I)

- Todo paciente con CCRm debe contar con la determinación de los biomarcadores *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*.
- La presencia de mutación en *KRAS* y/o *NRAS* en los exones 2, 3 y 4 predice resistencia a la terapia anti-EGFR con cetuximab y panitumumab, por lo cual no deberá utilizarse ante la presencia de cualquiera de ellas.



## Terapia anti-EGFR en primera línea para enfermedad metastásica

Inicialmente se demostró discreta actividad antitumoral del cetuximab en pacientes con CCRm multitratados, la cual pasó del 10% en monofármaco al 20% cuando se combinó con irinotecán, incluso en pacientes que ya habían recibido el agente citotóxico<sup>9</sup>. Posteriormente se comparó la combinación de QT estándar  $\pm$  terapia anti-EGFR en esquema de primera línea en dos ensayos clínicos fase III. Estos estudios iniciales demostraron un discreto beneficio en la SLP con la terapia anti-EGFR. La efectividad del tratamiento anti-EGFR en el estudio CRYSTAL<sup>10</sup>, que incluyó 1,198 pacientes, demostró una SLP de 8.7 meses en el grupo de FOLFIRI vs. 9.9 meses en el grupo de FOLFIRI + cetuximab, con HR de 0.68 ( $p = 0.02$ ) en pacientes con KRAS wt (en el 60% de los pacientes a los que se les realizó la determinación de KRAS exón 2). Por otro lado, el estudio PRIME<sup>11</sup>, que incluyó 1,150 pacientes con CCRm sin tratamiento sistémico previo y con KRAS wt en exón 2, demostró diferencia en SLP (HR: 0.80; IC 95%: 0.66-0.97;  $p = 0.02$ ) y en mediana de supervivencia (HR: 0.83; IC 95%: 0.67-1.02;  $p = 0.072$ ).

Posteriormente fueron identificados otras mutaciones además de KRAS exón 2, en relación con la terapia anti-EGFR, lo que llevó a ampliar los análisis retrospectivos de los estudios clínicos vigentes.

El análisis retrospectivo del estudio CRYSTAL observó mejoría de los resultados en el subgrupo de pacientes con KRAS exón 2 wt (SG 23.5 vs. 20 meses;  $p = 0.009$ )<sup>12</sup>. Asimismo, en el estudio PRIME, que compara panitumumab + FOLFOX vs. FOLFOX en pacientes con KRAS/NRAS wt, demostró una mejor SLP en el grupo con panitumumab (HR: 0.72;  $p = 0.004$ ) y SG (HR: 0.77;  $p = 0.009$ )<sup>13</sup>.

Esto se corrobora con un metaanálisis publicado por van Elden, et al. en el que se incluyeron tres estudios en primera línea (PRIME, CRYSTAL y OPUS) en población RAS wt, demostrando beneficio en tasa de respuestas, SLP y SG (HR: 2.74; 0.65 y 0.77, respectivamente)<sup>4</sup>.

Posteriormente se realizaron dos ensayos clínicos fase III (FIRE-3 con  $n = 1,137$  casos y CALGB-80405 con  $n = 592$  pacientes)<sup>14,15</sup> y un ensayo en fase II (PEAK con  $n = 285$  casos)<sup>16</sup> comparando QT en combinación con terapia anti-EGFR o bevacizumab en población KRAS wt. Análisis posteriores ampliaron la determinación de mutaciones incluyendo todo el panel de KRAS y NRAS confirmando el beneficio clínico de la terapia anti-EGFR en población seleccionada con el

panel RAS wt. El metaanálisis de estos tres estudios confirmó una ventaja en el porcentaje global de respuesta (HR: 1.46; IC 95%: 1.13-1.90;  $p = 0.04$ ) con el uso de la terapia anti-EGFR y en SG (HR: 0.77; IC 95%: 0.63-0.95;  $p = 0.016$ ).

Por otro lado, hay un subgrupo de pacientes RAS wt que no se benefician de la terapia anti-EGFR debido a que presentan la mutación V600E en el gen *BRAF* (mutaciones mutuamente excluyentes), la cual está presente en un 5-9% y cuyo producto es una proteína constitutivamente activa en la vía de señalización, independientemente de la inhibición de EGFR por cetuximab o panitumumab<sup>17,18</sup>. La presencia de mutación en *BRAF* (V600E) se ha identificado como uno de los peores factores de mal pronóstico, con una mediana en supervivencia menor de 15 meses<sup>19</sup>. También se ha analizado la respuesta a la terapia anti-EGFR y la presencia de la mutación en *BRAF*, confirmando la no respuesta a esta terapia dirigida con cetuximab o panitumumab en estas condiciones<sup>20</sup>.

### Recomendaciones (nivel de evidencia categoría I)

- En CCRm la terapia sistémica de primera línea debe incluir QT y un anticuerpo monoclonal.
- El anticuerpo monoclonal estará determinado principalmente por la determinación del panel ampliado de RAS y BRAF.
- Con RAS mutado o BRAF mutado (V600E) no debe utilizarse terapia anti-EGFR.

### Lateralidad en primera línea

La evidencia más fuerte del valor predictivo relacionado con la lateralidad del tumor primario y la respuesta con terapia anti-EGFR en primera línea es el estudio fase III CALGB/SWOG 80405<sup>15</sup>. Este estudio realizado con pacientes RAS wt observó que los tumores de colon derecho tratados con cetuximab presentaban una mediana de supervivencia menor que los tratados con bevacizumab (16.7 vs. 24.2 meses). Asimismo, en los pacientes con tumor primario en el lado izquierdo del colon tuvieron un beneficio con cetuximab comparado con bevacizumab (SG de 36.6 vs. 31.4 meses).

Estos hallazgos son consistentes con lo publicado en dos metaanálisis. Uno de ellos, de Arnold, et al., analizó seis estudios que compararon QT + anti-EGFR (brazo experimental) vs. QT sola o con anti-VEGF (brazo control), mostrando un pronóstico adverso en el grupo de pacientes con tumor primario del lado derecho disminuyendo la SG (HR: 2.03 y de 1.38 para los brazos control y experimental, respectivamente), una

SLP más reducida (HR: 1.59 y 1.25) y una menor tasa de respuestas (OR: 0.38 y 0.56). Los tumores del lado izquierdo tuvieron un beneficio significativo en SG (HR: 0.75), SLP (HR: 0.78) y tasa de respuestas (HR: 2.12 del lado izquierdo y 1.47 del lado derecho) con el uso de anti-EGFR<sup>21</sup>.

#### **Recomendaciones (nivel de evidencia categoría I)**

- Pacientes con CCRm del lado derecho candidatos a terapia sistémica, deberán recibir QT ± bevacizumab independientemente del resultado del biomarcador.
- Pacientes con CCRm del lado izquierdo, con RAS y BRAF wt deberán recibir QT + un anticuerpo monoclonal anti-EGFR.

#### **Terapia anti-EGFR en esquema de segunda línea**

La evidencia de anti-EGFR en segunda línea deriva de estudios prospectivos que comparan QT sola o en combinación con terapia anti-EGFR. Estos estudios han demostrado aumento de la SLP y tasas de respuestas, pero no de SG.

El beneficio clínico de la terapia anti-EGFR está determinado en pacientes que no recibieron esta modalidad terapéutica en la primera línea de tratamiento. Existen algunos estudios fase III donde se demostró el beneficio de la terapia anti-EGFR más allá de la primera línea.

El primer estudio fue el estudio EPIC, que comparó irinotecán vs. irinotecán y cetuximab en 1,298 pacientes que habían recibido oxaliplatino y fluoropirimidina en primera línea. La ventaja del uso de cetuximab se observó en SLP con 4.0 vs. 2.6 meses (HR: 0.69;  $p < 0.001$ ) y porcentaje de respuesta del 16.4 vs. 4.2% ( $p > 0.0001$ )<sup>22</sup>.

El segundo estudio comparó FOLFIRI y panitumumab contra solo FOLFIRI en pacientes que habían recibido QT a base de oxaliplatino para enfermedad metastásica. Se incluyeron 1,186 pacientes, con KRAS wt. Se observó ventaja en porcentaje de respuesta de 35 vs. 10% ( $p > 0.0001$ ) y en SLP con HR de 0.82 (IC 95%: 0.69-0.97;  $p = 0.023$ ). La diferencia en SG estuvo limítrofe con una mediana de 14.5 vs. 12.5 meses (HR: 0.92; IC 95%: 0.7-1.04;  $p = 0.37$ )<sup>7,23</sup>.

Posteriormente en un metaanálisis de van Helden, et al. se incluyeron dos estudios que comparaban el uso de panitumumab más QT vs. QT, encontrando una mejor tasa de respuestas (HR: 4.78) y una mejor SLP (HR: 0.8), sin impacto en la SG (HR: 0.96; 0.84-1.1)<sup>4</sup>.

En este panorama de segunda línea no existe evidencia que apoye que alguno de los dos anticuerpos monoclonales anti-EGFR sea mejor uno sobre el otro, como tampoco el sustituirse mutuamente. Existe un estudio fase III del uso de la terapia anti-EGFR en población refractaria a QT con 1,010 pacientes aleatorizados a recibir cetuximab o panitumumab más el mejor tratamiento soporte (en ambos grupos) sin diferencias en SLP ni SG (10.2 vs. 9.9 meses, con HR: 0.98)<sup>24</sup>.

En relación con la importancia de la lateralidad del tumor primario en esquemas de segunda línea, un análisis *post hoc* del estudio FIRE-3 demostró mayor eficacia en SLP y SG en pacientes con tumores del lado izquierdo tratados con cetuximab<sup>25</sup>.

#### **Recomendaciones (nivel de evidencia categoría I)**

- El uso de anticuerpo monoclonal anti-EGFR en combinación con QT es de utilidad en tasas de respuesta y SLP en pacientes que no hayan recibido terapia anti-EGFR en primera línea.
- No se recomienda terapia con anti-EGFR en segunda línea en pacientes que ya recibieron terapia anti-EGFR en primera línea.

#### **Secuenciación entre bevacizumab y anti-EGFR**

No existen hasta el momento ensayos clínicos diseñados para demostrar la mejor secuencia de tratamiento entre anti-VEGF y anti-EGFR, por lo que la elección de la terapia en segunda línea será planteada de acuerdo con la primera línea recibida<sup>8</sup>.

#### **Recomendaciones (nivel de evidencia categoría I)**

- La secuenciación entre bevacizumab y terapias anti-EGFR en primera y segunda línea aún no ha sido estudiada en estudios prospectivos, por lo que no se puede realizar una recomendación.

#### **Mejor combinación de quimioterapia con anti-EGFR**

En un metaanálisis publicado por Chan, et al. en el que se incluyeron cinco ensayos clínicos, se observó que la QT basada en oxaliplatino combinado con anti-EGFR mejoró la tasa de respuestas (HR: 1.36), sin embargo no mejoró la SLP ni la SG<sup>26</sup>. Asimismo, en dos estudios se demostró que la fluoropirimidina administrada en infusión sí mejoraba la SLP de forma significativa (HR: 0.82) a diferencia de la fluoropirimidina en bolo u oral, por lo que en caso de combinaciones

basadas en oxaliplatino y anti-EGFR se debe escoger un régimen de infusión de fluoropirimidinas. Para el caso del irinotecán se analizaron cuatro estudios obteniendo un beneficio en las tasas de respuestas, SLP y SG (HR: 3.09, 0.77 y 0.9 respectivamente). Al comparar anti-EGFR con oxaliplatino vs. anti-EGFR con irinotecán, los esquemas con irinotecán obtienen mejores tasas de respuesta y SLP<sup>27</sup>.

### **Recomendaciones (nivel de evidencia categoría I)**

- La terapia anti-EGFR se puede combinar con esquemas basados en irinotecán u oxaliplatino.
- La fluoropirimidina acompañante al esquema de QT, se recomienda que sea en infusión (no en bolo ni oral).
- Se recomienda administrar anti-EGFR más QT en todo paciente con CCRm y biomarcadores RAS y BRAF wt en tumores del lado izquierdo.
- El uso de la terapia anti-EGFR en pacientes con CCRm del lado derecho con RAF y BRAF wt, en general no debería de utilizarse con uso limitado a pacientes con enfermedad potencialmente resecables.

## **15. Oncología médica. Quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y recto**

### **Introducción**

En cáncer de colon en etapas clínicas tempranas (EC I, II y III de la AJCC) la cirugía constituye el estándar de oro en el tratamiento con intención curativa del cáncer de colon.

Aunque la mayoría de los pacientes en dichas etapas son intervenidos quirúrgicamente con intención curativa, aproximadamente la mitad de ellos morirán por recaída de su cáncer. Se cree que la recurrencia se debe a la presencia de micrometástasis clínicamente ocultas que están presentes al momento de la cirugía. El objetivo de la QT adyuvante es erradicar las micrometástasis disminuyendo la tasa de recurrencia y aumentando la probabilidad de curación.

La QT adyuvante en cáncer de colon (definido como la que se otorga al paciente tras una cirugía con intención curativa y sin evidencia de enfermedad residual) ha demostrado beneficio claro y se ha establecido en los pacientes con EC III (ganglios positivos), mientras que el beneficio en las EC II (ganglios negativos) aún es controvertido.

La QT adyuvante que ha demostrado beneficio es la basada en fluoropirimidinas ± oxaliplatino. Otros fármacos como el irinotecán, terapia biológica con bevacizumab, cetuximab y/o panitumumab no han demostrado

beneficio en el marco adyuvante y son incluso más tóxicas, por lo que no se recomiendan.

En pacientes de edad  $\geq 70$  años se puede considerar la administración de QT con monofármaco basada en fluoropirimidinas, ya que no se ha demostrado beneficio del oxaliplatino en este grupo de edad (bajo nivel de evidencia).

La duración del tratamiento recomendada deberá ser de seis meses. Se recomienda iniciar la terapia adyuvante dentro de las primeras seis a ocho semanas posteriores a la cirugía, ya que se ha observado que por cada cuatro semanas de retraso se pierde aproximadamente un 14% de beneficio en SG.

En CCR localizado se recomienda realizar la determinación de microsatélites, ya que tiene valor predictor y pronóstico. La determinación de firmas genómicas (ColoPrint®, Oncotype Dx®, Colon Cancer assay®, ColDx®) no han demostrado ser de utilidad para predecir el beneficio de QT.

### **Adyuvancia en cáncer de colon etapa clínica I (T1, T2, N0, M0)**

#### **Recomendación**

- En los pacientes con EC I no se recomienda la terapia adyuvante con QT sistémica.
- El tratamiento será la resección quirúrgica seguido de vigilancia.

### **Adyuvancia en cáncer de colon etapa clínica II (T3, T4A, T4B, N0, M0)**

El beneficio de la QT adyuvante en EC II es aún controvertido. Múltiples ensayos clínicos han evaluado el valor de esta estrategia de tratamiento mostrando un pequeño beneficio en cuanto a SLE y muy poco en cuanto a SG.

La recomendación de otorgar QT adyuvante a este grupo de pacientes es con un nivel bajo de evidencia (2B) y en todas las guías de práctica clínica en el mundo es motivo de debate, ya que el beneficio absoluto del tratamiento no rebasa el 5%.

La mayor parte de los estudios han sido realizados con un diseño inadecuado y con un número insuficiente de pacientes o de seguimiento como para valorar el efecto real del tratamiento adyuvante con QT sistémica.

La decisión deberá basarse en el riesgo de recurrencia de cada paciente en particular, esto tomando en cuenta los factores de riesgo clínico patológicos clásicos, así como también el estatus de los microsatélites.

Múltiples estudios han mostrado mayor riesgo de recurrencia en aquellos pacientes con cáncer de colon en EC II que presentan uno o más factores de riesgo clínico patológicos, como se explica a continuación.

Además, el estatus de microsatélites (determinados mediante el análisis de genes de reparación del ADN (*mismatch repair enzyme*) han mostrado ser un factor pronóstico y predictivo de beneficio con QT; así aquellos pacientes con microsatélites inestables ALTOS (dMMR) carecen de beneficio de la QT adyuvante basada en fluoropirimidinas vs. su contraparte con microsatélites estables o inestables bajos (pMMR).

Los factores de riesgo clínico patológicos a considerar son:

- Tumores pobremente diferenciados (grado 3), incluida la histología mucinosa y con células en anillo de sello.
- Permeación linfovascular y/o perineural.
- Perforación y/u obstrucción intestinal.
- Tumor T4 con infiltración a órganos/estructuras adyacentes o peritoneo visceral.
- Márgenes quirúrgicos positivos.
- Disección ganglionar incompleta (menor a 12 ganglios resecados).

Con base en lo anterior nuestras recomendaciones las agrupamos en cuatro grandes grupos de riesgo como siguen:

1. Pacientes con inestabilidad microsatelital alta y con factores clinicopatológicos de alto riesgo: QT adyuvante con fluoropirimidinas. (Bajo nivel de evidencia)
2. Pacientes con inestabilidad microsatelital alta y sin factores clinicopatológicos de alto riesgo: Observación. La QT adyuvante con monod fármaco basada en fluoropirimidinas puede incluso ser deletérea. (Bajo nivel de evidencia)
3. Pacientes con microsatélites estables o inestables bajos y con factores clinicopatológicos de alto riesgo: QT adyuvante con fluoropirimidinas. (Bajo nivel de evidencia)
4. Pacientes con microsatélites estables o inestables bajos y sin factores clinicopatológicos de alto riesgo: Observación. (Bajo nivel de evidencia)

Tiempo de inicio del tratamiento: se recomienda iniciar la terapia adyuvante dentro de las primeras seis a ocho semanas posteriores a la cirugía. (Nivel bajo de evidencia)

Duración del tratamiento: la duración de tratamiento adyuvante en pacientes con EC II deberá ser de seis meses.

### **Adyuvancia en cáncer de colon etapa clínica III**

La QT adyuvante en cáncer de colon ha demostrado beneficio claro y establecido en pacientes con EC III (ganglios positivos).

La QT adyuvante que ha demostrado beneficio es la basada en fluoropirimidinas + oxaliplatino. Los esquemas aceptados son FOLFOX y XELOX.

#### **Recomendación**

- Debemos de ofrecer QT adyuvante a todos los pacientes con EC III. La QT deberá ser basada en combinación de fluoropirimidinas + oxaliplatino.

Esta recomendación deriva de diversos estudios que demostraron beneficio en SG y en SLE. Como ejemplo de ello el estudio MOSAIC asignó aleatoriamente a 2,246 pacientes a QT adyuvante con FOLFOX-04 vs. 5-FU/LV en infusión continua. A 10 años de seguimiento en aquellos pacientes con EC III se observó un beneficio absoluto del 8.4% en SLE y del 8.1% en SG a 10 años, con toxicidad aceptable. (Alto nivel de evidencia)

#### **Duración del tratamiento**

Históricamente la duración de tratamiento adyuvante en pacientes con EC III ha sido por espacio de seis meses, sin embargo una de las gran limitantes es la neurotoxicidad asociada al oxaliplatino. Por dicha razón se han explorado cursos más cortos de tratamiento (tres meses).

El estudio IDEA incluyó seis ensayos clínicos con 12,834 pacientes con cáncer de colon EC II y III. Este estudio asignó de forma aleatoria a los pacientes a recibir tres frente a seis meses de tratamiento adyuvante con XELOX o FOLFOX (el esquema era elegido a criterio del médico tratante). El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad de tres meses de tratamiento adyuvante con QT vs. seis meses en términos de SLE a tres años.

De manera global los resultados demostraron que tres meses de tratamiento fueron inferiores a seis meses, 74.6% para tres meses vs. 75.5% para seis meses (HR: 1.07; IC 95%: 1-1.15), por lo tanto estrictamente se trata de un estudio negativo, al no lograr demostrar su objetivo primario.

Sin embargo, en un subanálisis preplaneado realizado con base en el tipo de esquema de tratamiento utilizado, XELOX por tres meses mostró no ser inferior a seis meses (HR: 0.95; IC 95%: 0.85-1.06); esto no se vio con FOLFOX, donde tres meses de tratamiento con este esquema fue inferior a seis meses (HR: 1.16; IC 95%: 1.06-1.26).



Por otro lado, en otro análisis exploratorio con base en el grupo de riesgo se observó que en aquellos pacientes de bajo riesgo (T1-T3, N1) tres meses no fueron inferiores a seis meses de tratamiento (HR: 1.01; IC 95%: 0.90-1.12); esto no se vio en aquellos pacientes de alto riesgo (T4, N2), donde tres meses de tratamiento fueron inferiores a seis meses (HR: 1.12; IC 95%: 1.03-1.123).

Dado los hallazgos de este estudio se deberá discutir con el paciente que aunque tres meses de terapia adyuvante sí fueron inferiores a seis meses en SLE a tres años (el beneficio absoluto de los seis meses es de tan solo el 0.9%), la terapia extendida de seis meses se asocia a mayor toxicidad grado 3, específicamente con neuropatía (3% en el grupo de tres meses vs. 16% para seis meses con FOLFOX y 3% para el grupo de tres meses vs. 9% para seis meses con XELOX).

De acuerdo con los hallazgos del estudio IDEA nuestra recomendación en relación con la duración del tratamiento adyuvante dependerá del grupo de riesgo y es como sigue:

#### **Riesgo bajo, definido como T1-T3, N1:**

- Se recomienda XELOX por tres meses (bajo nivel de evidencia), o FOLFOX durante tres a seis meses (se prefieren seis meses) (alto nivel de evidencia), o fluoropirimidina por seis meses (pacientes  $\geq 70$  años).

#### **Riesgo alto, definido como T4-N1-N2, cualquier T-N2:**

- Se recomienda FOLFOX o XELOX por seis meses (alto nivel de evidencia) o fluoropirimidina por seis meses (pacientes  $\geq 70$  años).

Tiempo de inicio del tratamiento: se recomienda iniciar la terapia adyuvante dentro de las primeras seis a ocho semanas posteriores a la cirugía. (Nivel bajo de evidencia)

### **Adyuvancia en cáncer de recto**

Las guías internacionales (NCCN y ESMO) recomiendan otorgar QT sistémica adyuvante para todos los pacientes con cáncer de recto en EC II y III después de haber recibido tratamiento neoadyuvante con QT-RT y cirugía si el paciente no recibió QT neoadyuvante sistémica.

Sin embargo, esta recomendación tiene un bajo nivel de evidencia, ya que existen pocos estudios que hayan demostrado beneficio en este marco y más aún, los resultados son controvertidos. Además, la mayoría de los estudios han evaluado la QT adyuvante basada solo en fluoropirimidinas sin oxaliplatino.

Por ejemplo, el estudio de Fase III EORTC 22921 evaluó el papel de la QT adyuvante en pacientes con cáncer de recto después de haber recibido QT-RT neoadyuvante y sometidos a cirugía con intento curativo. La QT se basó en 5-FU sin oxaliplatino y no logró demostrar beneficio ni en la SLE (HR: 0.87;  $p = 0.13$ ) ni en SG (HR: 0.85;  $p = 0.12$ ).

Por otro lado, el estudio de fase II ADORE asignó aleatoriamente a los pacientes a adyuvancia con 5-FU o FOLFOX igualmente en el escenario después de QT-RT neoadyuvante y cirugía con intento curativo. El brazo con FOLFOX mostró una mayor SLE (71.6% con FOLFOX vs. 62.9% con 5-FU; HR: 0.66;  $p = 0.047$ ).

Diversos estudios han sugerido que el beneficio de la QT adyuvante en pacientes con cáncer de recto varía de acuerdo con el grado de respuesta patológica alcanzada después del tratamiento con QT-RT neoadyuvante y cirugía, otros han reportado que se debe de tener en cuenta más la EC previa al inicio de la QT-RT neoadyuvante antes de decidir si se debe de otorgar tratamiento adyuvante, aunque esto no está del todo claro.

Como ejemplo de ello un estudio retrospectivo basado en una base de datos poblacional y que incluyó 2,764 sujetos mostró beneficio en SG (HR: 0.5; IC: 0.32-0.79) en aquellos pacientes que recibieron adyuvancia con QT. Sin embargo en un subanálisis el beneficio se encontró en pacientes con tumores clínicos T3/T4 y N+ (HR: 0.47; IC: 0.25-0.91).

#### **Recomendación**

- En cáncer de recto nosotros recomendamos utilizar la estadificación inicial (clínica) para establecer el tratamiento adyuvante después de QT-RT neoadyuvante y cirugía.

Las recomendaciones de tratamiento adyuvante para cáncer de recto EC II y III de este consenso son:

- Pacientes que hayan recibido tratamiento neoadyuvante. El tratamiento recomendado dependerá de la estrategia utilizada en la neoadyuvancia:

- Si se otorgó QT-RT neoadyuvante: se recomienda QT adyuvante con FOLFOX, XELOX o Fluoropirimidina (se prefiere la combinación cuando existe involucro ganglionar al diagnóstico), debiendo complementar 12-16 semanas de tratamiento. (Bajo nivel de evidencia)
- Si se otorgó QT neoadyuvante seguida de QT-RT neoadyuvante: se recomienda observación después de cirugía. (Bajo nivel de evidencia)

- Pacientes sin tratamiento neoadyuvante (operados de inicio):



- Pacientes con pT3-pN0: se recomienda QT-RT adyuvante concomitante con fluoropirimidina seguida de 5-FU/LV en infusión continua o capecitabina por seis meses o vigilancia (solo en tumores G1-G2, invasión mesorrectal < 2 mm). (Bajo nivel de evidencia)
- Pacientes con pT4-N0 o pT1-4, pN1-2: se recomienda QT adyuvante con fluoropirimidina ± oxaliplatino por seis meses (se prefiere la combinación) seguido de QT/RT concomitante adyuvante con fluoropirimidina (5-FU en infusión continua o capecitabina). El orden puede ser invertido (QT-RT seguido de QT sistémica) en pacientes con mayor estadio T al diagnóstico. (Bajo nivel de evidencia)

### **Adyuvancia en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico completamente resecados (metástasis predominantemente hepáticas)**

#### **Recomendación**

- En cáncer de colon y recto y con enfermedad metastásica resecable desde el inicio el abordaje perioperatorio no se recomienda, ya que no ha demostrado ningún beneficio.

El estudio fase III EORTC 40983, que evaluó el papel de FOLFOX perioperatorio (seis ciclos antes y seis ciclos después de cirugía) en pacientes con metástasis consideradas resecables al diagnóstico, comprobó de manera inicial beneficio en SLR a tres años, pero no en SG, aunque en el seguimiento a largo plazo se perdió el beneficio.

En pacientes con cáncer de colon y recto y con enfermedad metastásica que sean considerados para resección de inicio la recomendación de este consenso es la siguiente:

- Pacientes con metastasectomía de inicio y con resección R0: se recomienda tratamiento adyuvante (complementario) con XELOX o FOLFOX o fluoropirimidina por seis meses (se prefiere la combinación). (Bajo nivel de evidencia)

## **16. Oncología médica. Quimioterapia-radioterapia recto**

### **Introducción**

El cáncer de recto, en comparación con el cáncer de colon, se asocia a mayor riesgo de recurrencia local. Para disminuir dicho riesgo y prevenir morbilidad asociada, se requiere un tratamiento multimodal<sup>1,2</sup>. En pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, el

tratamiento multimodal óptimo implica: 1) cirugía con ETM<sup>2</sup>, QT-RT adyuvante o neoadyuvante<sup>3</sup>. El tratamiento con QT y RT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tiene el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia local y sistémica y en última instancia mejorar la supervivencia de los pacientes. Estudios aleatorizados iniciales en el contexto adyuvante demostraron que la RT podía disminuir el riesgo de recurrencia local, y la QT sistémica podía disminuir el riesgo de recurrencia local y sistémica. El estudio aleatorizado CAO/ARO/AIO-94 comparó la estrategia de QT-RT neoadyuvante vs. adyuvante y estableció la QT-RT neoadyuvante como el estándar de tratamiento<sup>4</sup>.

### **Quimioterapia-radioterapia concomitante neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado**

- La QT-RT con fluoropirimidinas (capecitabina oral preferido) en curso largo (45-50.4 Gy) seguido de cirugía con ETM seguido de QT adyuvante durante cuatro meses es la referencia de tratamiento. No hay un papel del oxaliplatino en la radiosensibilización y no hay un papel de la terapia biológica en este escenario. (Nivel de evidencia alto)

Un estudio aleatorizado estableció el tratamiento neoadyuvante como estándar de tratamiento. El estudio alemán CAO/ARO/AIO-94 comparó QT-RT preoperatoria vs. postoperatoria en pacientes con cáncer de recto localizado y resecable quirúrgicamente. El objetivo primario fue la SG. La hipótesis indicaba que el tratamiento neoadyuvante mejoraría en un 10% la SG a cinco años comparado con el tratamiento adyuvante. Objetivos secundarios incluyeron: SLE, recurrencia local y a distancia, complicaciones postoperatorias, toxicidad y preservación del esfínter. Se asignó aleatoriamente a 803 pacientes a los dos grupos de tratamiento. El estudio fue negativo para el objetivo primario. La SG a cinco años fue del 76 vs. 74% ( $p = 0.80$ ) para el brazo preoperatorio vs. postoperatorio, respectivamente. Se ha publicado una actualización a 10 años de seguimiento<sup>5</sup>. Las tasas de SG a 10 años fueron del 59.6% para QT-RT preoperatoria y del 59.9% para QT-RT postoperatoria ( $p = 0.85$ ). A pesar de no alcanzar el objetivo primario, este estudio estableció el nuevo estándar de tratamiento basado en objetivos secundarios. En comparación con la QT-RT postoperatoria, el tratamiento preoperatorio fue superior en infraestadificación tumoral y ganglionar, tasa de recurrencia local, toxicidad y preservación del esfínter. El grupo de QT-RT preoperatorio en comparación con el postoperatorio alcanzó un 8 vs.

0% en respuesta patológica completa y un 25 vs. 40% en EC III ( $p < 0.001$ ); con un 13 vs. 6% ( $p = 0.006$ ) en recurrencia local a cinco años y un 27 vs. 40% ( $p = 0.001$ ) en toxicidad aguda grado 3-4, 14 vs. 24% ( $p = 0.01$ ) en toxicidad a largo plazo grado 3-4 y 39 vs. 19% ( $p = 0.004$ ) en preservación del esfínter. Después de la publicación del ensayo alemán de fase III (CAO/ARO/AIO-94) en 2004, la RT preoperatoria con 5-FU en infusión continua en semana 1 y semana 5, 1,000 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días, la ETM y la QT adyuvante con 5-FU durante cuatro meses se han convertido en estándar para el cáncer de recto en estadios II y III en Alemania, la mayor parte de Europa y los EE.UU. Se reconoce que este estudio no evaluó la contribución independiente de la QT postoperatoria. En EE.UU., el estudio NSABP-R03 no confirmó los resultados del estudio alemán. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a QT-RT neoadyuvante no tuvieron menores tasas de recurrencia local ni mayores tasas de preservación del esfínter en comparación con los pacientes que recibieron QT-RT adyuvante. El estudio NSABP-R03 solo reclutó a 267 pacientes de 900 planeados y por lo tanto se considera un estudio no definitivo<sup>6</sup>.

Un ensayo aleatorizado de fase III en Alemania confirmó la no inferioridad para el objetivo principal de SG cuando se sustituyó la infusión de 5-FU por el profármaco oral capecitabina durante la RT y la QT adyuvante en 401 pacientes con cáncer de recto etapas II y III<sup>7</sup>. El estudio tuvo una enmienda para incluir un brazo neoadyuvante, en el que se obtuvieron los mismos resultados. La SG a cinco años en el grupo de capecitabina vs. 5-FU fue del 76 vs. 67% ( $p = 0.004$  para no inferioridad). Cabe mencionar que el brazo adyuvante utilizó 5-FU en infusión continua durante toda la RT a 225 mg/m<sup>2</sup> y el brazo neoadyuvante utilizó 1,000 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días en semanas 1 y 5 de la RT de curso largo. La capecitabina fue no inferior ante los dos esquemas de radiosensibilización con 5-FU más utilizados. En un análisis de superioridad *post hoc*, la capecitabina se asoció a mejor SG y menor desarrollo de enfermedad a distancia. En EE.UU., el estudio NSABP R04 comparó QT-RT neoadyuvante con 5-FU en infusión continua 225 mg/m<sup>2</sup>/día durante toda la RT con capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup>/cada 12 horas durante toda la RT<sup>8</sup>. En 1,608 pacientes asignados de forma aleatoria, la capecitabina demostró no inferioridad en el desenlace primario de tasa de eventos locoregionales a tres años: 11.2 vs. 11.8% ( $p = 0.98$ ). Este estudio tuvo un diseño factorial 2x2 que examinó el papel del oxaliplatino como radiosensibilizador con resultados negativos. El uso de capecitabina oral es conveniente y se recomienda<sup>1</sup>.

Múltiples esfuerzos para mejorar la supervivencia de los pacientes utilizando la estrategia de intensificar la radiosensibilización, en particular, la adición de oxaliplatino a la QT-RT basada en fluoropirimidina, no mejora la SG, aumenta la toxicidad y no se recomienda. No hay un papel de la adición de terapia biológica a los esquemas de QT-RT neoadyuvante y no se recomienda<sup>2</sup>.

### Quimioterapia inducción/perioperatoria/terapia neoadyuvante total

- La estrategia de QT de inducción ± QT-RT concomitante es una estrategia aceptable en el tratamiento de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. La estrategia prioriza la QT sistémica, maximiza la adherencia y minimiza la toxicidad. (Nivel de evidencia moderado)

En la actualidad, la recurrencia sistémica es un problema clínico mayor que la recurrencia local en aquellos pacientes tratados de forma multimodal. Es por ello que hay un creciente interés en optimizar el tratamiento sistémico de la enfermedad y minimizar el sobretatamiento local. Atendiendo al primer objetivo se ha desarrollado la estrategia conocida como terapia neoadyuvante total, en la que los pacientes reciben QT de inducción (tres a cuatro meses) seguida de QT-RT concomitante y finalmente de cirugía con ETM. La estrategia de QT de inducción seguida de QT-RT es una alternativa que aparece en las guías NCCN desde el 2016, en ausencia de estudios aleatorizados fase III.

### BENEFICIOS DE LA ESTRATEGIA

- La adherencia al tratamiento y el perfil de toxicidad de la QT administrada de forma neoadyuvante es significativamente mejor que cuando se administra en el contexto adyuvante. Un estudio aleatorizado fase II<sup>9</sup> demostró que cuatro ciclos de tratamiento con la combinación de capecitabina (2,000 mg/m<sup>2</sup>/día x 14 días cada tres semanas) y oxaliplatino (130 mg/m<sup>2</sup>/día cada tres semanas) fue mejor tolerado en el grupo de pacientes asignados a la secuencia QT inducción–QT-RT-QX en comparación con los pacientes tratados con la secuencia de referencia (QT-RT-QX-QT adyuvante). El apego al tratamiento fue del 91 vs. 54% ( $p < 0.001$ ), la interrupción del tratamiento se observó en el 9 vs. 44% ( $p < 0.001$ ) y la toxicidad grado 3-4 se observó en el 19 vs. 54% ( $p < 0.0004$ ) favoreciendo al grupo de QT de inducción en relación con el grupo de QT adyuvante. La SG no fue diferente.

- Un esquema de QT de inducción en pacientes que serán tratados con ETM podría identificar pacientes elegibles para omitir QT-RT neoadyuvante, evitando el sobretratamiento de los pacientes y minimizando toxicidad y secuelas. Un estudio fase III asignó aleatoriamente a 495 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a tres brazos de tratamiento perioperatorio: 1) brazo 1: cinco ciclos de 5-FU (esquema DeGramont) + RT (46-50.4 Gy) seguido de ETM seguido de siete ciclos de 5-FU; 2) brazo 2: cinco ciclos de mFOLFOX6 + RT (46-50.4 Gy) seguido de ETM seguido de siete ciclos de mFOLFOX6, y 3) brazo 3: cuatro a seis ciclos de mFOLFOX6 seguido de ETM seguido de seis a ocho ciclos de mFOLFOX6 (brazo sin RT). El grupo tratado solo con QT logró una respuesta patológica completa del 6.6%. En términos de recurrencia, no hubo diferencias significativas en recurrencia local en el grupo de omisión de RT (8.3%) en comparación con el grupo 5-FU/RT (10%) y el grupo FOLFOX/RT (8.5%). Tampoco hubo diferencias significativas en SLE a tres años ni en SG (74.9 y 92.2% respectivamente, en el grupo de solo QT)<sup>10</sup>.
- Los pacientes tratados con terapia neoadyuvante total pueden alcanzar respuestas clínicas completas. Algunos pacientes podrán ser elegibles para una estrategia de vigilancia estrecha sin cirugía (p. ej., pacientes con alto riesgo quirúrgico, rechazo del paciente a estoma permanente). En una cohorte de 308 pacientes tratados con terapia neoadyuvante total (QT de combinación ocho ciclos de fluoropirimidina y oxaliplatino en esquema FOLFOX seguido de QT-RT concomitante) se determinó que un 21% de los pacientes alcanzó una respuesta clínica sostenida por más de un año y eligieron no tener resección del tumor primario (67 pacientes). De estos 67 pacientes, 31 tenían un seguimiento de 24 meses. El 87% (27/31) tuvieron una respuesta clínica sostenida sin experimentar recurrencia. Adicionalmente, el 18% de los pacientes que no exhibieron una respuesta clínica completa y fueron sometidos a resección del tumor primario, tuvieron una respuesta patológica completa (44/235). Por lo tanto, de forma global, el 36% de los pacientes tratados con terapia neoadyuvante total exhibieron o una respuesta patológica completa o una respuesta clínica sostenida<sup>11</sup>.
- En México se ha reportado la experiencia de la terapia neoadyuvante total en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado<sup>12</sup>. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán reportó 43 pacientes mayoritariamente tratados con el esquema de QT de inducción FOLFOX4 por tres meses seguido de QT-RT concomitante curso largo 50.4 Gy con

radiosensibilización basado en fluoropirimidinas seguido de cirugía con ETM o resección abdominoperineal. Se reportó respuesta patológica completa en el 45% de los casos. Ningún paciente con respuesta patológica completa sufrió recurrencia de la enfermedad. Todos los pacientes con enfermedad ganglionar residual recurrieron. Se determinó una tasa de recurrencia del 19%: solo local el 2.3%, solo sistémica el 12% y tanto local como sistémica el 5%. La SG a cinco años fue del 83%.

### **Quimioterapia-radioterapia adyuvante**

- En pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante, se recomienda utilizar QT-RT adyuvante en aquellos casos con etapa patológica II y III y factores de riesgo. (Nivel de evidencia alto)

En la actualidad todos los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado deben recibir tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, algunos pacientes con cáncer de recto temprano (etapa I) exhiben una etapa patológica mayor a la estimada por clínica. Son estos pacientes con etapa II y III patológica quienes deben ser considerados para tratamiento adyuvante. La QT-RT postoperatoria debe utilizarse selectivamente en pacientes con margen circunferencial positivo, perforación tumoral, resección mesorrectal incompleta, depósitos extraganglionares o depósitos nodales con diseminación extracapsular cerca del margen de la fascia mesorrectal, o en otros casos con alto riesgo de recurrencia local si no se ha administrado RT preoperatoria. Puede omitirse QT-RT adyuvante en pacientes pT3 o pN1 que fueron operados con ETM de buena calidad, en aquellos en quienes el margen circunferencial es mayor a 2 mm y en aquellos pacientes pT4a localizados por arriba de la reflexión peritoneal<sup>13-15</sup>.

### **QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA-RADIOTERAPIA Y CIRUGÍA CON ESCISIÓN TOTAL DE MESORRECTO**

- La QT adyuvante posterior a QT-RT y cirugía tiene un beneficio controvertido. Considerar QT neoadyuvante. (Nivel de evidencia moderado)

Si bien el beneficio en SG de la QT adyuvante posterior a cirugía primaria quedó establecido desde los primeros estudios aleatorizados<sup>16</sup>, el valor de la QT adyuvante posterior a QT-RT neoadyuvante y cirugía con ETM es controvertido. Se identifica un metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados<sup>17</sup> que concluye que la QT en este contexto no mejora la SG. Los estudios incluidos utilizaban tratamiento con fluoropirimidina en monofármaco. Un estudio fase II asignó

aleatoriamente a 321 pacientes con cáncer de recto resecado con etapa patológica y pII-III después de QT-RT con fluoropirimidinas a dos grupos de tratamiento: QT adyuvante con 5-FU/LV o FOLFOX6 por cuatro meses<sup>18</sup>. A una mediana de seguimiento de 74.1 meses se reportó una SLP a seis años de 68.2 vs. 56.8% (HR: 0.63;  $p = 0.018$ ) a favor del esquema FOLFOX. Si bien no hubo diferencia en SG, el análisis de subgrupo identificó beneficio en pacientes con pN2 y en aquellos con mínima regresión patológica (HR: 0.42;  $p = 0.04$ ).

### Algoritmo sugerido en situaciones de infraestructura limitada

El panel reconoce que en nuestro país los recursos de las instituciones de salud son heterogéneos. Una proporción importante de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado será tratada en el marco de instituciones que no cuentan con cirujanos oncólogos/colorrectales con experiencia en ETM y con acceso oportuno a RT. Si bien es recomendable la referencia de los pacientes a los centros con la infraestructura, se recomienda utilizar la evidencia presentada anteriormente para maximizar el beneficio de los pacientes.

### Escenario sin acceso a radioterapia

De acuerdo con el estudio FOWARC<sup>10</sup>, es posible diseñar un esquema de tratamiento para el paciente con cáncer de recto localmente avanzado sin involucrar RT. El estudio incluyó 495 pacientes, un 18-28% de pacientes en etapa II y un 72-81% de pacientes en etapa III, y demostró una tasa de recurrencia local para el grupo tratado con FOLFOX neoadyuvante sin RT (8%) no diferente de la observada en el grupo tratado con 5-FU/RT (10%) y FOLFOX/RT (8%). Tampoco se observaron diferencias en la SLP y SG a tres años. Las complicaciones postoperatorias fueron menos frecuentes en los pacientes que no recibieron RT preoperatoria, en particular, la frecuencia de fístula anastomótica fue del 7.9% en pacientes sin RT vs. 18.1-19.8% en pacientes con RT. El estudio FOWARC contempló tres meses de QT de inducción. Esto da tiempo para organizar una referencia a los pacientes a un centro con la infraestructura, en el caso de que la RT sea necesaria de acuerdo con los resultados de la reestadificación.

### Escenario con acceso limitado a radioterapia

Cuando el acceso existe, pero hay saturación del servicio, se recomienda considerar tratar a pacientes con curso corto de RT. Estudios aleatorizados han comparado curso corto contra curso largo de RT y no han podido demostrar diferencias significativas en desenlaces

oncológicos relevantes<sup>19-22</sup>. La notable diferencia es el tiempo de tratamiento: cinco días para curso corto en comparación con cinco semanas para curso largo. En particular serían elegibles aquellos pacientes que no necesitan infraestadificación para preservación del esfínter y no existe un margen circunferencial en riesgo.

- Considerar tratar a pacientes con curso corto de radioterapia. (Nivel de evidencia alto)
- Considerar QT de inducción seguida de curso corto. (Nivel de evidencia moderado)

### Escenario con riesgo quirúrgico elevado, rechazo a cirugía

En pacientes con cáncer de recto inferior, una proporción requerirá una resección abdominoperineal y un estoma permanente. Algunos pacientes rechazarán cirugía renunciando a una alternativa de tratamiento curativa. Otros no podrán ser sometidos a cirugía por riesgo quirúrgico elevado. Es posible aplicar a estos pacientes una secuencia de tratamiento de terapia neoadyuvante total con QT de inducción y QT-RT definitiva seguido de una estrategia de vigilancia estrecha sin cirugía en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta clínica completa. (Nivel de evidencia bajo.) Un centro de cáncer de referencia internacional (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York) ha publicado su experiencia con 308 casos de cáncer de recto tratados con la estrategia de terapia neoadyuvante total. Reportan que un 21% de sus pacientes no fueron sometidos a cirugía y alcanzaron una respuesta clínica completa sostenida por más de un año<sup>11</sup>. Además, el mismo centro ha reportado sus desenlaces para pacientes elegidos para una estrategia de vigilancia estrecha después de terapia neoadyuvante total<sup>22</sup>. En 113 pacientes reportaron una recurrencia local en 22 pacientes, todas las recurrencias locales fueron rescatadas quirúrgicamente. Se logró la preservación rectal en el 82% de los pacientes. La supervivencia a cinco años fue del 73%. La supervivencia enfermedad específica fue del 90%. El interés creciente en esta estrategia se refleja en la reciente publicación de los resultados de un registro internacional de 880 pacientes en 15 países con respuesta clínica completa sometidos a vigilancia estrecha<sup>23</sup>. Se reportó una tasa de recurrencia local a dos años del 25%. La supervivencia a cinco años con un 85% y la supervivencia cáncer-específica a cinco años fue del 94%.

*Addendum:* El grupo de trabajo no alcanzó un consenso en la consideración de omitir RT en pacientes tratados con FOLFOX neoadyuvante. Si bien esta consideración deriva de los resultados finales de un estudio aleatorizado que demuestra que la omisión de RT no



incrementa la recurrencia local ni compromete la SG, no se consideró una evidencia definitiva en virtud del corto tiempo de seguimiento, la población donde se realizó el estudio (China) y la ausencia de estudios confirmatorios. Dado que se esperan resultados de un segundo estudio aleatorizado que evalúa la omisión de RT en pacientes con respuesta a FOLFOX neoadyuvante conducido en EE.UU. (estudio PROSPECT) en el mediano plazo, se consideró apropiado diferir recomendaciones definitivas hasta tener resultados de este estudio.

## Bibliografía

### 1. Introducción

1. Home. U.S. Preventive Services Task Force. September 2019 [Internet]. Disponible en <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>

### 2. Epidemiología, diagnóstico temprano y factores de riesgo

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
3. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solis AA, Cabrera-Galeana P, et al. Mortalidad por cáncer en México: actualización 2015. *Gac Mex Oncol*. 2018;17(1):28-34.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
5. Kolligs FT. Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visceral Medicine*. 2016;32:158-64.
6. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2016;7(3):105-14.
7. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: Colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(8):1097-104.
8. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: The declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(7):645-59.
9. Peláez-Luna M, Hernández-Guerrero AI, De Icaza-del Río E, Suárez-Morán JE, Martínez-garcía CL, Alonso-lárraga JO, et al. Guías de manejo endoscópico del cáncer colorrectal Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. *Endoscopia*. 2017;29(2):113-35.
10. Inadomi JM. Screening for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2017;376(2):149-56.
11. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1462-70.
12. Lee BI, Hong SP, Kim SE, Kim SH, Kim HS, Noh Hong S, et al. Korean guidelines for colorectal cancer screening and polyp detection. *Clin Endosc*. 2012;45(1):25-43.
13. Winawer SJ, Zauber A, Ho M, O'Brien M, Gottlieb L, Sternberg S, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *New Eng J Med*. 1993;329(27):1977-81.
14. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 y after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology*. 2014;146(3):709-17.
15. Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, Mandelson MT, Inadomi J, Buist DS. Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control*. 2012;23(2):289-96.
16. Day LW, Kwon A, Inadomi JM, Walter LC, Somsouk M. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(4):885-96.
17. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek I, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy*. 2006;38(10):963-70.

18. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(4):792-8.
19. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(3):581.
20. Eliakim R, Yassin K, Niv Y, Metzger Y, Lachter J, Gal E, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009;41(12):1026-31.
21. Yang H, Xia BQ, Jiang B, Wang G, Yang YP, Chen H, et al. Diagnostic value of stool DNA testing for multiple markers of colorectal cancer and advanced adenoma: A meta-analysis. Vol. 27, *Can J Gastroenterol*. 2013;27(8):467-75.
22. Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Mosheniat Y. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(10):178.

### 3. Patología

1. Fleming M, Ravula S, Tatischev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-73.
2. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the colon and rectum. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* (4th edition). Lyon, France: IARC; 2010.
3. Hugen N, Brown G, Glynn-Jones R, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Advances in the care of patients with mucinous colo-rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(6):361-9.
4. Bordacahar B, Barret M, Terris B, Dhooge M, Dreanic J, Prat F, Coriat R, et al. Sessile serrated adenoma: from identification to resection. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):95-102.
5. Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, et al. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology*. 2018;32:377-90.
6. Choi Y, Choi HS, Jeon WK, Kim BI, Park DI, Cho YK, et al. Optimal number of endoscopic biopsies in diagnosis of advanced gastric and colorectal cancer. *J Korean Med Sci*. 2012;27(1):36-9.
7. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, 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.
8. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Springer International Publishing; 2017.
9. Cancer Protocol Templates [Internet]. College of American Pathologists. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>

### 4. Imagenología diagnóstica

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* 8th edition. American Joint Committee on Cancer; 2018.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network; 2018.
3. Srisajjakul S, Prapaisilp P, Bangchokdee S. Pitfalls in MRI of rectal cancer: What radiologists need to know and avoid. *Clin Imaging*. 2018;50:130-40.
4. Crespo Villalba FJ. Estadificación del carcinoma de recto mediante resonancia magnética. *Imagen Diagn*. 2012;3(2):56-62.
5. Mendoza-Jiménez MD, Cacho-González AE. Cáncer de recto. Evaluación por tomografía computada multicorte y por resonancia magnética. *An Radiol Méx*. 2014;13:218-29.
6. Mehrdad, et al. What the radiologist knows about the recurrence of rectal cancer. *Radiographics*. 2016

### 5. Imagenología intervencionista

1. Weiser MR, Jamagin WR, Saltz LB. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: what is the optimal approach? *Oncology (Williston Park)*. 2013;27: 074-8.
2. van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii1-iii9.
3. Ruers T, Punt C, van Coevorden F, Borel Rinkes I, Ledermann JA, Bechstein WO, et al. Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): long-term survival results of a randomized phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol*. 2015;33(15 Suppl):abstr 3501.
4. Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, et al. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12:37-44.

5. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *Am J Roentgenol*. 2011;197:W576-80.
6. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Jun 5;(6):CD009058.
7. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M, et al. Radiofrequency and microwave ablation compared to systemic chemotherapy and to partial hepatectomy in the treatment of colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41:1189-204.
8. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Darvishi A, Bazrafshan B, Mbalisike E, et al. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med*. 2014;119:451.
9. Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIR) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J Surg*. 2016;40:1178-90.
10. Fiorentini G, Aliberti C, Tili M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEB RI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012;32:1387-95.
11. Hendisz 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;28:3687-94.
12. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:1723-31.
13. Gans D, Siegel C, Patel JJ, Tavi S, Madoff DC, Sutter C. Portal vein embolization in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Dig Dis Interv*. 2017; 1(03):171-83.

## 6. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

1. Torres Espallardo I. PET/TAC: bases físicas, instrumentación y avances. *Radiología*. 2017;59:431-45.
2. Agarwal A, Marcus C, Xiao J, Nene P, Kachnic LA, Subramaniam RM. FDG PET-CT in the management of colorectal and anal cancers. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:1109-19.
3. Petersen RK, Hess S, Alavi A, Hoiland-Carlson PF. Clinical impact of FDG-PET-CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4:471-82.
4. Moore A, Ulitsky O, Ben-Aharon I, Perl G, Kundel Y, Sarfaty M, et al. Early PET-CT in patients with pathological stage III colon cancer may improve their outcome: Results from a large retrospective study. *Cancer Med*. 2018;7:5470-7.
5. Berger AK, Lücke S, Abel U, Haag GM, Grulich C, Stange A, et al. Early metabolic response in sequential FDG-PET-CT under cetuximab is a predictive marker for clinical response in first-line metastatic colorectal cancer patients: results of the phase II REMOTUX trial. *Br J Cancer*. 2018;119:170-5.
6. Cornelis F, Storchos V, Violar E, Sofocleous CT, Schoder H, Durack JC, et al. 18F-FDG PET-CT is an immediate imaging biomarker of treatment success after liver metastasis ablation. *J Nucl Med*. 2016;57:1052-7.
7. Samim M, Molenaar IQ, Seesing MF, van Rossum PS, van den Bosch MA, Ruers TJ, et al. The diagnostic performance of 18F-FDG PET-CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2017;26:37-45.
8. van Stiphout RG, Valentini V, Buijsen J, Lammering G, Meldolesi E, van Soest J, et al. Nomogram predicting response after chemoradiotherapy in rectal cancer using sequential PETCT imaging: a multicentric prospective study with external validation. *Radiation Oncol*. 2014;113:215-22.
9. Maffione AM, Chondrogiannis S, Capirci C, Galeotti F, Fornasiero A, Crepaldi G, et al. Early prediction of response by 18F-FDG PET-CT during preoperative therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:1186-94.
10. Metser U, You J, McSweeney S, Freeman M, Hendler A. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET-CT versus contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:766-71.
11. Khan K, Athauda A, Aitken K, Cunningham D, Watkins D, Starling N, et al. Survival outcomes in asymptomatic patients with normal conventional imaging but raised carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer following positron emission tomography-computed tomography imaging. *Oncologist*. 2016;21:1502-8.
12. Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, Loi G, Cannillo B, La Mattina P, et al. FDG-PET-CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1423-6.

13. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiet 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:iv22-40.
14. Lovinfosse P, Polus M, van Daele D, Martinive P, Daenen F, Hatt M, et al. FDG PET-CT radiomics for predicting the outcome of locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:365-75.
15. Brush J, Boyd K, Chappell F, Crawford F, Dozier M, Fenwick E, et al. The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET-CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-192.
16. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. ACR Appropriateness Criteria® Pre-treatment Staging of Colorectal Cancer. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:S234-44.
17. Kunawudhi A, Sereebornwornthanasak K, Promteangtrong C, Siripongpreeda B, Vanprom S, Chotipanich C. Value of FDG PET/contrast-enhanced CT in initial staging of colorectal cancer - Comparison with contrast-enhanced CT. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(8):4071-5.
18. Tateishi U, Maeda T, Morimoto T, Miyake M, Arai Y, Kim EE. Non-enhanced CT versus contrast-enhanced CT in integrated PET-CT studies for nodal staging of rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1627-34.
19. Kang B, Lee JM, Song YS, Woo S, Hur BY, Jeon JH, et al. Added value of integrated whole-body PET/MRI for evaluation of colorectal cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Am J Roentgenol*. 2016;206:W10-20.
20. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET-CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiation Oncol*. 2014;113:158-65.

## 7. Endoscopia

### Recomendación 1

1. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
2. Pan J, Hin L, Fei Ma, et al. Colonoscopy reduces colorectal cancer incidence and mortality in patients with non-malignant findings: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:355-65.
3. Muld Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-81.
4. Waye JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol*. 1992;15(4):347.
5. Chukmaitov A, Bradley CJ, Dahman B, Siangphoe U, Warren JL, Klabunde N. Association of polypectomy techniques, endoscopist volume, and facility type with colonoscopy complications. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(3):436.
6. Nivatvongs S. Complications in colonoscopic polypectomy. An experience with 1,555 polypectomies. *Dis Colon Rectum*. 1986;29(12):825-30.

### Recomendación 2

1. Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, et al. Estimation of benefits, burden, and harms of colorectal cancer screening strategies: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2595-609.
2. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal cancers not detected by screening flexible sigmoidoscopy in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:612-20.
3. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-33.
4. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:606-15.
5. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014;348:g2467.
6. Atkin WS, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-33.
7. Segnan N, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial-SCO-RE. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1310-22.

### Recomendación 3

1. Rectal Cancer. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 3.2018; 2018.
2. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a meta-analysis. *Radiology*. 2004;232:773-83.

- Ashraf S, Hompes R, Slater A, et al. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. *Colorrectal Dis.* 2012;14:821-6.
- Balyasnikova S, Brown G. Optimal imaging strategies for rectal cancer staging and ongoing management. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17:32.
- Uberoi AS, Bhutani MS. Has the role of EUS in rectal cancer staging changed in the last decade? *Endosc Ultrasound.* 2018;7:366-70.
- Marusch F, Ptak H, Sahn M, et al. Endorectal ultrasound in rectal carcinoma - do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy.* 2011;43:425-31.
- Winter L, Bruhn H, Langrehr J, et al. Magnetic resonance imaging in suspected rectal cancer: Determining tumor localization, stage, and sphincter-saving resectability at 3-tesla-sustained high resolution. *Acta Radiol.* 2007;48:379-87.
- Gualdi GF, Casciani E, Guadalajara A, et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: Comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:338-45.
- Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2212-23.
- Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: Prospective observational study. *BMJ.* 2006;333:779.
- Fernández-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: A prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:347-54.
- Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: Local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging - A meta-analysis. *Radiology.* 2004;232:773-83.
- Mulla M, Deb R, Singh R. MRI in T staging of rectal cancer: How effective is it? *Indian J Radiol Imaging.* 2010;20:118-21.

#### Recomendación 4

- Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JIS. Management of malignant colon polyps: Current status and controversies. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16178-83.
- Smith G, Carey FA, Beattie J, et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53-alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(14):9433 LP-9438.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system, fourth edition. France: IARC; 2010.
- Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Rep.* 2014;2(1):1-15.
- Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, Manns BJ, Rostom A, Hemmelgarn BR. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: A systematic review and meta-analysis. *YJCGH.* 2009;7(12):1272-8.
- Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JL. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3103-11.
- Bogie RMM, Veldman MHJ, Snijders LARS, et al. Endoscopic subtypes of colorectal laterally spreading tumors (LSTs) and the risk of submucosal invasion: A meta-analysis. *Endoscopy.* 2018;50(3):263-82.

#### Recomendación 5

- Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Matsuda T. Colorectal ESD. Current indications and latest technical advances. *Gastrointestinal Endoscopy Clin N Am.* 2014;24:245-55.
- Gunaratnam NT, Zolotarevski E. Overview of endoscopic resection of gastrointestinal tumors [Internet]. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/index.html>
- De Ceglie, Hassan C, Mangiavillanoa B, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Clin Rev in Oncol and Hematol.* 2016;104:138-55.
- Lambert R, Tanaka S. Laterally spreading tumors in the colon and rectum. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:1123.
- Ha Oka S, Tanaka S, Saito Y, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, et al. Local recurrence after endoscopic resection for large colorectal neoplasia: a multicenter prospective study in Japan. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:696-707.
- San C, Repici A, Sharma P, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2016;65:806.
- Saito Y, Fukuzawa M, Matzuda, Fukunaga S, Sakamoto T, Uraoka T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection. *Surg Endosc.* 2010;24(2):343-52.
- Fuccio L, Hassan C, Ponchon T, Mandolesi D, Farioli A, Cucchetti A, et al. Clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:74-86.e17.
- Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol.* 2004;39(6):534-43.

#### Recomendación 6

- Newton K, Hill J. Colonic cancer: The current role of stent insertion. *Gastrointest Interv.* 2017;6:118-21.
- Zhao XD, Cai BB, Cao RS, Shi RH. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5565-74.
- Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg.* 1994;81(9):1270-6.
- Zorcolo L, Covotta L, Carlomagno N, Bartolo DC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. *Colorrectal Dis.* 2003;5:262-9.
- Wang X, He J, Chen X, Yang Q. Stenting as a bridge to resection versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer with malignant obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2017;48:64-8.
- Maruthachalam K, Lash GE, Shenton BK, Horgan AF. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg.* 2007;94:1151-4.
- Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N, Mauvais F, Bendjaballah S, Browet F, et al. Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? A case-matched study. *Surg Endosc.* 2013;27:3622-31.
- Amelung F, Burghgraef T, Tanis P, van Hooft J, Borg F, Siersema P, et al. Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Critical Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;131:66-75.
- Ghazal AH, El-Shazly WG, Bessa SS, El-Riwini MT, Hussein AM. Colonic endoluminal stenting devices and elective surgery versus emergency subtotal/total colectomy in the management of malignant obstructed left colon carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2013;17:1123-9.
- Huang X, Lu B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:584-91.
- Broholm M, Kobborg M, Frostberg E, Jeppesen M, Gögenür I. Delay of surgery after stent placement for resectable malignant colorectal obstruction is associated with higher risk of recurrence. *Int J Colorrectal Dis.* 2017;32:513-6.
- Atukorale YN, Church JL, Hoggan BL, Lambert RS, Gurgacz SL, Goodall S, et al. Self-expanding metallic stents for the management of emergency malignant large bowel obstruction: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:455-62.

#### 8. Cirugía oncológica. Metastasectomía

- Koshariya M, Jagad RB, Kawamoto J, Papastratis P, Kefalourous H, Porfiris T, et al. An update and our experience with metastatic liver disease. *Hepatogastroenterol.* 2007;54(80):2232-9.
- House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg.* 2010;210:740-52,752-5.
- Koshariya M, Jagad RB, Kawamoto J, Papastratis P, Kefalourous H, Porfiris T, et al. An update and our experience with metastatic liver disease. *Hepatogastroenterol.* 2007;54(80):2232-9.
- Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008;13:51-64.
- Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, et al. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow. *Zentralbl Chir.* 2008;133:267-84.
- Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus non-anatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:379-84.
- Stewart GD, O'Suilleabháin CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:370-6.
- Kostov DV, Kobakov GL. Segmental liver resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18:447-53.
- Álvarez FA, Sánchez-Claría R, Oggero S, de Santibañes E. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8:407-23.
- Vinicius Perini M, Ferreira Coelho F, Ferrari Makdissi F, Miccelli Lupinacci R, Autran Machado M, Herman P. Estrategias para aumentar a ressecabilidade em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais. *Abcd Arq Bras Cir Dig.* 2011;24:324-7.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644-57; discussion 657-8.
- Adam R, Barroso E, Laurent C, Nuzzo G, Hubert G, Mentha J, et al. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2011;29(15 Suppl):abstr 3519.
- Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis.* 2009;41:798-806.



14. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg*. 2008;143:978-82.
15. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;237:686-93.
16. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: Rationale, technique and future prospects. *Br J Surg*. 2001;88:165-75.
17. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolization prior to major hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1202-7.
18. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777-85.
19. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachelier PA. Two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;240:1037-51.
20. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255:405-14.
21. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: Evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21<sup>st</sup> century. *Cancer J*. 2010;16:103-10.
22. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: Classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*. 2010;210:934-41.
23. Fahy BN, Fischer CP. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:48-58.
24. Grundmann RT. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3:183-96.
25. De Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg*. 2010;97:1279-89.
26. Tsoulfas G, Pramateftakis MG. Management of rectal cancer and liver metastatic disease: which comes first? *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:196908.
27. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25:430-5.
28. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:492-501.
29. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17:1225-39.
30. Grundmann RT, Hermanek P, Merkel S, Germer CT, Grundmann RT, Hauss J, et al. Diagnosis and treatment of colorectal liver metastases - workflow. *Zentralbl Chir*. 2008;133:267-84.
31. Khan K, Wale A, Brown G, Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: Neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? *World J Gastroenterol*. 2014;20:12391-406.
32. Brouquet A, Mortenson M, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: Classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*. 2010;210:6.
33. Baran B, Ozupek NM, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference between left-sided and right-sided colorectal cancer: A focused review of literature. *Gastroenterology Res*. 2018;11:264-73.
34. Dávila D, Palacios O, Naranjo C. Metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal: estrategias terapéuticas y recomendaciones actuales. *Rev Colomb Cir*. 2017;32:304-18.
35. Gavrilidis P, Sutcliffe RP, Hodson J, Marudanayagam R, Isaac J, Azoulay D, et al. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and metanalysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20:11-9.
36. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermarck B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:336-46.
37. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, Lorenz M, DeMatteo R, Heinrich S, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg*. 2002;235:863-71.
38. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;238:871-83.
39. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:324-38.
40. Limmer S, Oevermann E, Killaitis C, Kujath P, Hoffmann M, Bruch HP. Sequential surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:1129-38.
41. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006;202:468-75.
42. Neef H, Hörth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1813-20.
43. Rotolo N, De Monte L, Imperatori A, Dominioni L. Pulmonary resections of single 109 metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2007;16(suppl 1):S141-4.
44. Yan TD, King J, Ebrahimi A, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, et al. Hepatectomy and lung radiofrequency ablation for hepatic and subsequent pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2007;96:367-73.
45. Riquet M, Foucault C, Cazes A, Mitry E, Dujon A, Le Pimpec Barthes F, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:375-80.
46. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single centre. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2138-46.
47. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg*. 2011;253:349-59.

## 9. Cirugía oncológica. Cirugía de recto

1. Baxter NN, García-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1014-20.
2. 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;45:200-6.
3. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinara K, Shirai-shi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004;51:998-1000.
4. Sasaki T, Ito Y, Ohue M, Kanemitsu Y, Kobatake T, Ito M, et al. Postoperative Chemo-radiotherapy 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;60:914-21.
5. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? A nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg*. 2007;245:726-33.
6. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1520-5.
7. Young DO, Kumar AS. Local excision of rectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2017;97:573-85.
8. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. German Rectal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.

## 10. Cirugía oncológica. HIPEC y robótica

1. Hagen ME, Inan I, Pugin F, Morel P. The da Vinci surgical system in digestive surgery. *Rev Med Suisse*. 2007;3:1622-6.
2. Bhama AR, Obias V, Welch KB, Vandewarker JF, Cleary RK. A comparison of laparoscopic and robotic colorectal surgery outcomes using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS NSQIP) database. *Surg Endosc*. 2016;30:1576-84.
3. Cheng CL, Rezac C. The role of robotics in colorectal surgery. *BMJ*. 2018;360:5304.
4. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821-8.
5. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(13):1346-55.
6. Honoré C, Goéré D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:183-92.
7. Elias D, Delperro JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:518-21.
8. Alzahrani, et al. Iterative cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A multi-institutional experience. *J Surg Oncol*. 2019;119(3):336-46.



9. Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11:167-76.
10. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multi-institution evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in 1013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:4195-201.
11. Esquivel J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: survival outcomes and patient selection. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7:72-8.
12. van Eden WJ, Elekonawo FMK, Starremans BJ, et al. Treatment of isolated peritoneal recurrences in patients with colorectal peritoneal metastases previously treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:1992-2001.

## 11. Biología molecular

1. Portier BP, Wang Z, Downs-Kelly E, Rowe JJ, Patil D, Lanigan C, et al. Delay to formalin fixation 'cold ischemia time': effect on ERBB2 detection by in-situ hybridization and immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2013;26(1):1-9.
2. Engel KB, Moore HM. Effects of preanalytical variables on the detection of proteins by immunohistochemistry in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:537-43.
3. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, Sinha R, Zeng Z, Shia J, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol*. 2012;30:2956-62.
4. Bettgeowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014;6:224.
5. van Krieken JH, Jung A, Kirchner T, Carneiro F, Seruca R, Bosman FT, et al. KRAS mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch*. 2008;453:417-31.
6. 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;305:2335-42.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Molecular diagnostic methods for solid tumors (nonhematological neoplasms) (MM23-ED 1). Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2015.
8. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26:13-21.
9. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-34.
10. Cejas P, Lopez-Gomez M, Aguayo C, Madero R, Moreno-Rubio J, de Castro Carpeno, et al. Analysis of the concordance in the EGFR pathway status between primary tumors and related metastases of colorectal cancer patients: implications for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12:124-31.
11. Vakiani E, Janakiraman M, Shen R, Sinha R, Zeng Z, Shia J, et al. Comparative genomic analysis of primary versus metastatic colorectal carcinomas. *J Clin Oncol*. 2012;30:2956-62.
12. Xu Q, Xu AT, Zhu MM, Tong JL, Xu XT, Ran ZH. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2013;14:409-16.
13. Yuan ZX, Wang XY, Qin QY, Chen DF, Zhong QH, Wang L, et al. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e65995.
14. Mao C, Liao RY, Qiu LX, Wang XW, Ding H, Chen Q. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011;38:2219-23.
15. 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;25:1670-6.
16. Cremolini C, Loupakis F, Masi G, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab versus FOLFIRI/bevacizumab as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer: results of phase III TRIBE trial by GONO Group. *Ann Oncol*. 2014;24(Suppl 4):abstr O-0026.
17. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117:4623-32.
18. Loeb LA, Loeb KR, Anderson JP. Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:776-81.
19. Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Wong SF, et al. Multi-center retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. 2014;25:1032-8.

## 12. Radioterapia

1. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer*. 1974;34:1278-92.
2. Folkesson J, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol*. 2005;23:5644-50.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
4. van Gijn W, 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;12:575-82.
5. Papillon J. Endocavitary irradiation of rectal cancers for cure. A series of 123 cases. *Proc R Soc Med*. 1973;66:1179.
6. You YN. Local excision: is it an adequate substitute for radical resection in T1/T2 patients? *Semin Radiat Oncol*. 2011;21:178-84.
7. Zeestraten EC, Kuppen PJ, van de Velde CJ, Marijnen CA. Prediction in rectal cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2012;22:175-83.
8. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD008368.
9. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, Motschall E, Bork U, Büchler MW, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:4169-82.

## 13. Oncología médica. Antiangiogénicos (1.ª y 2.ª línea)

1. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*. 2002;29(Suppl 16):15-8.
2. Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:102-11.
3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
4. Grothey A, Allegra C. Antiangiogenesis therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4:301-9.
5. Battaglin F, Puccini A, Intini R, Schirripa M, Ferro A, Bergamo F, et al. The role of tumor angiogenesis as a therapeutic target in colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18:251-66.
6. Chebib R, Verlingue L, Cozic N, Faron M, Burtin P, Boige V, et al. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Semin Oncol*. 2017;44(2):114-28.
7. Jonker DJ, Tang PA, Kennecke H, Welch SA, Cripps MC, Asmis T, et al. A randomized phase II study of FOLFOX6/bevacizumab with or without pemetrexate in patients with metastatic colorectal cancer: IND.210, a Canadian Cancer Trials Group Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:231-9.e7.
8. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.
9. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112:1888.
10. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98.
11. Kopetz S, Vauthey JN. Perioperative chemotherapy for resectable hepatic metastases. *Lancet*. 2008;371:963.
12. 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;22:229.
13. 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;23:4866.
14. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-75.
15. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*. 2017;3(2):194-201.
16. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-line treatment of metastatic colorectal cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16:52.

17. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, 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: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2392.
18. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Planner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25:1670.
19. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1609-18.
20. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. bevacizumab plus FOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 2015;26:702-8.
21. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFOX plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16:1306.
22. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Aprile G, Bergamo F, Masi G, et al. Activity and safety of cetuximab plus FOLFIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A randomized phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:529.
23. Landre T, Maillard E, Taleb C, Ghebriou D, Guetz GD, Zelek L, et al. Impact of the addition of bevacizumab, oxaliplatin, or irinotecan to fluoropyrimidin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(8):1125-30.
24. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocivik 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;14:1077.
25. 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;91:173.
26. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Penhroudakakis G, Yamazaki K, Xu RH, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2018;29:44-70.
27. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 4.2018. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: 2018.
28. Chebib R, Verlingue L, Cozic N, Faron M, Burtin P, Boige V, et al. Angiogenesis inhibition in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and pooled analysis. *Semin Oncol*. 2017;44(2):114-28.
29. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund 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;14:29.
30. van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30:3499.
31. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, García-Carbonero R, et al. Ramucicromab 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;16:499-508.
6. Soric MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2014;26(1):13-21.
7. 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.
8. Segelov E, Chan D, Shapiro J, et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1122.
9. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N C Med J*. 2008;359(17):1757-65.
10. 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 (m CRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(suppl):4000.
11. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28:4697-705.
12. van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.
13. 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;25:1346-55.
14. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, 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.
15. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (m FOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl):LBA3.
16. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2240-7.
17. 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;26:5705-12.
18. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587-94.
19. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *B J Cancer*. 2015;112(12):1888.
20. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):753-62.
21. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28:1713-29.
22. 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;26(14):2311-9.
23. Peeters M, Jay Price T, Cervantes A, 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. 2010;28:4706-13.
24. Price TJ, Peeters M, Kim TW, 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;15(6):569-79.
25. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKR0306). *Oncotarget*. 2017;8:105749-60.
26. Chan DL, Pavlakakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135599.

#### 14. Oncología médica. Anti-EGFR (1.ª y 2.ª línea)

1. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: antiepileptical growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations. *Ann Intern Med*. 2011;154:37-49.
2. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1023-34.
3. Mao C, Huang YF, Yang ZY, Zheng DY, Chen JZ, Tang JL. KRAS p.G13D mutation and codon 12 mutations are not created equal in predicting clinical outcomes of cetuximab in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2013;119(4):714-21.
4. van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, Ket JCF, van den Oord R, Verheul HMW. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36:395-406.
5. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;96(1):156-66.

27. Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 27;6:CD007047.

## 15. Oncología médica. Quimioterapia adyuvante en cáncer de colon y recto

1. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:13.
2. 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;349:247-57.
3. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3353-60.
4. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4176-87.
5. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109-16.
6. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370:2020-29.
7. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1465-71.
8. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:3733-40.
9. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:87-93.
10. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51:2553-61.
11. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2335-42.
12. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2343-51.
13. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IM-PACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet*. 1995;345:939-44.
14. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23:8671-8.
15. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1261-70.
16. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, et al. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer*. 2016;139:187-93.
17. Benson AB 3<sup>rd</sup>, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol*. 2011;29:4599-601.
18. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:767-72.
19. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol*. 2008;129:238-44.
20. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;100:266-73.
21. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013;31:3664-72.
22. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015;26:715-24.
23. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:384.
24. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9243-9.
25. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997;15:938-46.
26. Gonzalez M, Poncet A, Combesure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:572-9.
27. Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2015;11:31-3.
28. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg*. 2011;213:62-9.
29. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)*. 2016;18:209-20.
30. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD004078.
31. Hong YS, Nam BH, Kim KP, 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;15:1245-53.
32. Mity E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:4906-11.
33. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502-7.
34. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control-final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol*. 2002;20:1744-50.
35. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol*. 2014;32:1927-34.
36. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:579-88.
37. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:1785-96.
38. Feng YR, Zhu Y, Liu LY, et al. Interim analysis of postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone for pathological stage II and III rectal cancer: a randomized multicenter phase III trial. *Oncotarget*. 2016;7:25576-84.
39. Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist*. 2015;20:615-6.
40. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:679-87.
41. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11:45-52.
42. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:107-12.
43. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al., for EORTC Radiotherapy Group Trial 2292. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23.
44. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. 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;41:713-23.
45. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. 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;92:388-96.
46. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1114-23.



47. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113:223-9.
48. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26:696-701.
49. Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5- fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/FU [abstract]. *J Clin Oncol.* 2006;24(June 20 suppl):3526.
50. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, 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;16:979-89.
51. Garcia-Albeniz X, Gallego R, Hofheinz RD, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:15820-9.
52. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16:200-7.
53. Petrelli F, Cohnu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30:447-57.
54. Loree JM, Kennecke HF, Lee-Ying RM, et al. Impact of postoperative adjuvant chemotherapy following long-course chemoradiotherapy in stage II rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(7):643-8.
55. Hu X, Li YQ, Li QG, et al. Adjuvant chemotherapy seemed not to have survival benefit in rectal cancer patients with ypTis-2N0 after preoperative radiotherapy and surgery from a population-based propensity score analysis. *Oncologist.* 2019;24(6):803-11.
56. Garlipp B, Ptak H, Benedix F, et al. Adjuvant treatment for resected rectal cancer: impact of standard and intensified postoperative chemotherapy on disease-free survival in patients undergoing preoperative chemoradiation-a propensity score-matched analysis of an observational database. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401:1179-90.
57. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:4379-86.
58. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1356-62.
59. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):200-7.
60. Dossa F, Acuna SA, Rickles AS, Berho M, Wexner SD, Quershy FA, et al. Association Between Adjuvant Chemotherapy and Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathological Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):930-7.
61. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, Huerta S. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with rectal cancer and pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy and resection. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):938-43.
62. Ma B, Ren Y, Chen Y, Lian B, Jiang P, Li Y, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for locally advanced rectal cancer patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(1):113-21.
63. Shahab D, Gabriel E, Attwood K, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in locally advanced rectal cancer after achievement of a pathologic complete response to chemoradiation. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16:300-7.
64. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:30-8.
65. Haynes AB, You YN, Hu CY, et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data, 1998- 2007. *Cancer.* 2014;120:1162-70.
66. Fakh M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology (Williston Park).* 2008;22:1444-6.
67. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. *Oncology (Williston Park).* 2008;22:1430-7.
68. Domenico C, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Sarpoli N, Abruzzese A, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis or randomized controlled trials. *Oncology reports.* 2012;27:1849-56.

## 16. Oncología médica. Quimioterapia-radioterapia recto

1. Benson AB, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(7):874-901.
2. Glynne-Jones R, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv22-40.
3. Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1797-808.
4. Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40.
5. Sauer R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-33.
6. Roh MS, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124-30.
7. Hofheinz RD, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):579-88.
8. O'Connell MJ, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1927-34.
9. Fernandez-Martos C, 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 cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):859-65.
10. Deng Y, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial [Internet]. ASCO Annual Meeting, 2018. *Journal of Clinical Oncology.* Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.3502](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3502)
11. Cercek A, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(6):e180071.
12. Nieto-García Z, et al. Neoadjuvant treatment in a Mexican cohort of patients with locally advanced rectal cancer: Oncologic outcomes and prognostic factors. EE.UU., San Francisco: 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium; 2019.
13. Fisher B, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(1):21-9.
14. Wolmark N, et al. 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.
15. Krook JE, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-15.
16. Gunderson LL, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1785-96.
17. Breugom AJ, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):200-7.
18. Hong 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;15(11):1245-53.
19. Bujko K, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg.* 2006;93(10):1215-23.
20. Erlandsson J, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):336-46.
21. Ngan SY, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04.* *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-33.
22. Smith JJ, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol.* 2019:e185896.
23. van der Valk MJM, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018;391(10139):2537-45.



## **Participantes en la quinta revisión del Consenso Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México**

### **Epidemiología**

#### **Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas**

Oncología Médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México, México

### **Patología**

#### **Dr. Braulio Martínez-Benítez**

Anatomía Patológica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán; Ciudad de México, México

#### **Dra. Alejandra Mantilla Morales**

Anatomía Patológica  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### **Imagenología 1 Diagnóstica**

#### **Dr. Juan Armando Reyes Pérez**

Médico Radiólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dra. Mayra Jiménez de los Santos**

Imagenología Diagnóstica y Terapéutica/Radiología  
Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

### **Imagenología 2 Intervencionista**

#### **Dr. Iván E. Casanova-Sánchez**

Radiología Intervencionista  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dra. Julita Orozco Vázquez**

Radióloga/Imagenóloga  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México, México

#### **Dr. Jorge Guerrero Ixtlahuac**

Radiología intervencionista  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dra. Rocío Enríquez García**

Médico Adscrito  
Hospital General de México, Ciudad de México, México

### **PET/CT**

#### **Dr. Ignacio Adame González**

Médico Radiólogo/Oncología Nuclear PET/CT  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México, México

#### **Dr. Francisco Osvaldo García Pérez**

Medicina Nuclear  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dr. Ai-Lan Hitandhui Barrientos Priego**

Radiología e Imagen Molecular  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán; Ciudad de México, México  
Endoscopia

#### **Dra. Angélica Hernández Guerrero**

Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dr. Alberth A. Mena Contreras**

Gastroenterólogo/Endoscopista  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

#### **Dr. Luis Gabriel Alfaro Fatel**

Endoscopia gastrointestinal  
Hospital Ángeles Roma, Ciudad de México, México

#### **Dr. Juan Octavio Alonso Larraga**

Endoscopia gastrointestinal/Ultrasonido endoscópico  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

### **Cirugía Oncológica 1 Metastasectomía**

#### **Dr. Javier Melchor Ruan**

Cirugía Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dr. Alejandro Padilla Rosciano**

Cirugía Oncológica  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

#### **Dr. José Francisco Bartilotti Fernández**

Cirujano oncólogo  
Hospital Regional de alta Especialidad Dr. Juan Graham Casasús, Villahermosa, Tabasco. México

#### **Dr. Francisco Sachiñas**

Cirujano Oncólogo Hepatopancreatobiliar  
Centro Médico Naval, Ciudad de México. México

## **Cirugía Oncológica 2 Cirugía de Recto**

### **Dr. Horacio López Basave**

Cirujano Oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

### **Dra. Lourdes Ramírez Ramírez**

Cirugía Oncológica  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### **Dr. Seir A. Cortés Cárdenas**

Oncología Quirúrgica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

## **Cirugía Oncológica 3 HIPEC y Robótica**

### **Dr. Miguel A. Farías Alarcón**

Cirujano Oncólogo  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

### **Dr. Rolando R. García Matus**

Cirugía Oncológica  
Hospital Regional De Alta Especialidad De Oaxaca, Oaxaca, México

### **Dr. Miguel Corres Molina**

Maestro en Ciencias Médicas/Ginecólogo Oncólogo  
Centro Médico Naval, Ciudad de México, México

### **Dr. Sergio César López García**

Cirugía Oncológica  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **Biología Molecular**

### **Dra. Leticia Bornstein Quevedo**

Anatomía Patológica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

### **Dr. Juan Paulo Ceja Gacía**

Oncología Médica  
Hospital General ISSSTE La Paz / OncoTech, La Paz, Baja California, México

## **Radioterapia**

### **Dr. Armando Fernández Orozco**

Radioterapia  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, Ciudad de México, México

### **Dr. Nimbe Barroso Quiroga**

Médico Adscrito

### **Dr. Mario Alberto Ponce Viveros**

Radio-Oncología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### **Dra. Nora Álvarez Águila**

Radio-Oncología  
Insituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

## **Oncología Médica 1 Antiangiogénicos (1a y 2a L)**

### **Dra. Laura Torrecillas**

Cirugía Oncológica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

### **Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Oncología Médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

### **Dr. Saúl Campos Gómez**

Oncología Médica  
Centro Oncológico Estatal ISSEMyM (COEI), Toluca, Estado de México, México

## **Oncología Médica 2 Anti EGFR (1a y 2a Línea)**

### **Dr. Germán Calderillo Ruiz**

Oncología Médica  
Insituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

### **Dr. Roberto Kuri Exsome**

Oncología Médica  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato, México

### **Dr. Marcelino González Pinedo**

Oncología Médica  
Centro Estatal de Cancerología de Chihuahua, Chih., México

## **Oncología Médica 3: Quimioterapia adyuvante en Cáncer de Colon y Recto**

### **Dr. Alberto Pimentel Rentería**

Oncología Médica  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### **Dra. Consuelo Díaz Romero**

Oncología Médica/Tumores Gastrointestinales  
Insituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

**Dr. Miguel Quintana Quintana**

Oncología Médica

Centro Médico Naval, Ciudad de México, México

**Dra. Mónica Meneses Medina**

Oncología Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán; Ciudad de Mexico, México

**Oncología Médica 4: QTRT Recto**

**Dr. Fidel David Huitzil Meléndez**

Oncología Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán; Ciudad de Mexico, México

**Dr. Mario Escobar Gómez**

Oncólogo Médico

Hospital General de México, Ciudad de México,  
México

**Dra. Denisse Añorve**

Oncología Médica

Hospital Regional “Gral. Ignacio Zaragoza”, ISSSTE,

Ciudad de México, México

**Dr. Miguel Ángel Pluma Jiménez**

Oncólogo Médico

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de

México, México

**Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís**

Médico Adscrito

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,

Ciudad de México, México