

CÁNCER COLORRECTAL

**Guía para la gestión integrada de procesos
asistenciales relacionados con el Cáncer:
“PROYECTO ONCOGUÍAS”**

Documento de trabajo

CÁNCER COLORRECTAL

**Guía para la gestión integrada de procesos
asistenciales relacionados con el Cáncer:
“PROYECTO ONCOGUÍAS”**

Documento de trabajo

CÁNCER COLORRECTAL

Equipo de Trabajo

- D. Carlos García Girón (1)
- D. Jacinto García García (2)
- D. Francisco Jonquera Plaza (3)
- D. Miguel A. Ripoll Lozano (4)
- D. Rafael Revestido García (5)
- D. José Reyes Rodríguez Garrido (6)
- Dña. Isabel González Román (7)
- Dña. Concepción Ceballos Alonso (8)

- (1) Coordinador. Oncología Médica Hospital General Yagüe. Burgos.
- (2) Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario. Salamanca.
- (3) Digestivo. Endoscopista. Complejo Hospitalario. León.
- (4) Atención Primaria. Gerencia de AP. Ávila.
- (5) Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Ávila.
- (6) Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario. León.
- (7) Técnico de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública.
- (8) Apoyo metodológico. Subdirección Médica. Hospital Universitario. Salamanca.

Edita: Junta de Castilla y León

© Consejería de Sanidad
Dirección General de Planificación y Ordenación

Maquetación: dDC, Diseño y Comunicación

Printed in Spain. *Impreso en España*

Imprime:

Depósito Legal:

ÍNDICE

Pág

1. INTRODUCCIÓN	9
2. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO	15
■ 2.1 Objeto	17
■ 2.2 Alcance	18
■ 2.3 Descripción	19
Subproceso de captación y valoración del riesgo	19
Subproceso de screenig	20
Subproceso de manejo del cáncer colorrectal confirmado	22
■ 2.4 Diagrama de flujo	25
■ 2.5 Indicadores	28
3. DOCUMENTOS DE APOYO	29
■ 3.1 PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER COLORRECTAL	31
Prevención primaria	31
Diagnóstico precoz	31
■ 3.2 Patología del cáncer colorrectal	38
Importancia de los datos histopatológicos	38
Manejo de muestras	39
Informe homogéneo (Plantillas porforma) en cáncer colorrectal	39
Grado de diferenciación histológico	39
Clasificación TNM (Tumor, ganglios, metástasis) 6° Edición, 2002	39
Estadio de Dukes	41
Estadio modificado de Astler-Coller	41
Equivalencia entre los diferentes estadios modificados	41

■ 3.2	Genética del cáncer colorrectal	43
	Individuos con historia familiar de cáncer colorrectal	43
	Individuos con historia familiar de alto riesgo, incluyendo CCHNP	45
	Poliposis adenomatosa familiar	46
■ 3.4	Comentarios sobre la cirugía del cáncer colorrectal	47
	Introducción	47
	Valoración preoperatorio. Estadificación.	47
	Comunicación con los pacientes	48
	Preparación para la cirugía	48
	Cirugía programada	49
	Cirugía de urgencia	50
	Cirugía paliativa	51
	Cirugía de las metástasis hepáticas	51
	Algunas consideraciones técnicas	52
	Modalidades de reconstrucción de la continuidad intestinal	52
	Amputación abdomino-perineal	53
	Intervención de Hartmann	53
	Procedimientos transanales	53
	Abordaje transacro	54
	Laparoscopia	54
	Resultados del tratamiento quirúrgico.	54
■ 3.5	Tratamiento oncológico del cáncer colorrectal	56
	Cáncer de colon y recto, estadios 0 y I	56
	Cáncer de colon, estadio II	56
	Cáncer de colon, estadio III	57
	Cáncer de recto, estadios II y III	58
	Cáncer de colon y recto, estadio IV	60
	Cáncer de colon y recto, estadio 0-IV, con metástasis únicamente hepáticas	61
	Cáncer de colon y recto, estadio 0-IV, Resecado con intención curativa, seguimiento	62
■ 3.6	Tratamiento radioterápico del cáncer colorrectal	65
	Introducción	65
	Justificación	65
	Modalidades de radioterapia	66
	Consideraciones técnicas	66
	Estrategia terapéutica	66

4. ANEXOS	69
■ ANEXO 1: Pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer colorrectal	71
■ ANEXO 2: Signos o síntomas que pueden sugerir la presencia de un cáncer colorrectal	72
■ ANEXO 3: Estrategias de seguimiento de pacientes	73
■ ANEXO 4: Algoritmo de decisión de la prueba de screenig a realizar en el paciente en el que concurren factores de riesgo personales o familiares	75
■ ANEXO 5: Hoja de derivación para la realización de la colonoscopia	76
■ ANEXO 6: Programa de seguimiento para la enfermedad inflamatoria intestinal	77
■ ANEXO 7: Datos de la intervención que tienen que figurar en el informe operatorio	78
5. BIBLIOGRAFÍA	81

I INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo occidental tras las enfermedades cardiovasculares.

Dentro de todos los tipos de cáncer, el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en hombres como en mujeres y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, esta neoplasia ocupa el primer lugar.

Comparado con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad. En España en el año 2000 ocurrieron 5.951 muertes por CCR en hombres y 5.001 en mujeres, lo que representa un 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, y unas tasas brutas de mortalidad por cáncer de colon y recto de 24,50 y 8,93 por 100.000, respectivamente, en hombres y 19,97 y 5,72 por 100.000, respectivamente, en mujeres.

Una de las características más llamativas del cáncer colorrectal es su variabilidad geográfica, no sólo entre diferentes países sino también dentro de un mismo país. En la figura se recogen las tasas de incidencia de CCR a nivel mundial. En España se estima que la incidencia de CCR en el año 2000 fue de 19.000 casos nuevos. Esta incidencia ha sido calculada a partir de modelos basados en los datos de la mortalidad y de la incidencia de aquellas áreas geográficas donde existen registros de cáncer, y teniendo en cuenta los datos disponibles del periodo 1993-1997. Estos registros, al igual que el de la mayoría de países occidentales, muestran una tendencia al aumento.

En cuanto a la situación en esta comunidad, la Junta de Castilla y León acaba de publicar un registro autonómico de tumores de base poblacional (BOCyL del 22 de febrero de 2005), por lo que no se disponen aún de datos globales. El único registro hospitalario de tumores con datos consolidados y estables hasta la citada fecha era el del Complejo Hospitalario de León, que funciona desde 1993. Desde que está en marcha este Registro, se ha podido comprobar que el cáncer colorrectal es el tumor maligno más frecuente, con un aumento progresivo en los últimos años.

En el año 2001 la Asociación Española Contra el Cáncer publicó datos de provincias de nuestra comunidad sobre registros que acababan de iniciar su andadura. Estos datos se pueden considerar una estimación y muestran cifras brutas no lejanas a las encontradas en León.

La incidencia del CCR varía en función de la edad. Por esta razón en todas las clasificaciones que estratifican el riesgo de padecer CCR la edad es un factor clave, fijándose una edad de 50 años o más para establecer el riesgo medio. Son pacientes con un riesgo medio de padecer CCR aquellos con 50 años o más en los que no existe ningún otro factor.

En relación con su localización, la mayoría de los tumores se localizan en el recto (37%) y sigma (31%), siendo menos frecuentes en colon ascendente (9%), ciego (8%), colon descendente (5%), colon transverso (4%), ángulo hepático (4%) y ángulo esplénico (2%).

La mayoría de los tumores son esporádicos, mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea poliposis adenomatosa familiar (menos del 1%) o CCR hereditario no asociado a poliposis (2-5%). Sin embargo, se estima que en un 15-20% adicional de casos puede existir un componente hereditario asociado aún no bien establecido.

Tasas estimadas en diferentes zonas de la Comunidad de Castilla y León

En los últimos años hemos asistido a importantes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que participan en el desarrollo del cáncer digestivo, especialmente a nivel colorrectal. De manera paralela, diferentes estudios epidemiológicos y de intervención han caracterizado la historia natural del CCR, estableciendo la secuencia adenoma-carcinoma. En este sentido, la aparición del pólipo adenomatoso precede al carcinoma en la mayoría de las circunstancias. Aunque no todos los pólipos degeneran en cáncer, existen características definidas de mayor riesgo y está bien establecido que la eliminación de los pólipos previene el desarrollo de cáncer. Esta eliminación de pólipos es accesible a la endoscopia y se realiza por este medio en más del 90 % de los casos.

Al margen de la posibilidad de encontrar lesiones premalignas, cuyo tratamiento previene el desarrollo de cáncer, en la actualidad se reconocen formas hereditarias de CCR así como la presencia de una fuerte carga familiar en el riesgo de padecer CCR. Las formas hereditarias son la poliposis cólica familiar (PCF) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP) o sín-

otras formas de cáncer hereditario que afectan a masas de población más extensas y se engloban dentro del concepto de CCR familiar. En este sentido está bien establecido que la existencia de un antecedente de CCR en un familiar de primer grado supone presentar un mayor riesgo para el desarrollo de CCR. Esta situación también se da cuando se diagnostica un pólipo antes de los 60 años.

La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los 5 años se sitúa dentro de la media de los países europeos (49,5 % para cáncer de colon y 43 % para cáncer de recto). La supervivencia depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico, así en los pacientes con CCR en estadio I, II, III y IV de acuerdo a la clasificación TNM, la supervivencia a 5 años es respectivamente de 95-100 %, 70-85 %, 50-70 % y 5-15 %.

Como se desprende de todo lo anterior, el CCR reúne las condiciones necesarias para considerarla como una neoplasia susceptible de prevención tanto primaria (previo a su desarrollo) como secundaria (detección de las formas más precoces) y terciaria (una vez que el paciente ya ha sido tratado de una neoplasia desarrollada). En el terreno de la profilaxis primaria la educación, tendente a fomentar modificaciones de la dieta, y el consejo genético en base a los marcadores moleculares, son las medidas a tomar. Por otra parte, la detección de las lesiones preneoplásicas son la base de los programas de cribado. Es en este punto donde la determinación del riesgo de desarrollo de neoplasia en los diferentes individuos basado en la agregación familiar y en los potenciales marcadores moleculares es vital para establecer el programa. Existen evidencias de que el seguimiento de estos programas mejora la supervivencia de los pacientes afectos como consecuencia, por ejemplo, de la extirpación de los adenomas mediante polipectomía endoscópica. Los programas a este respecto han sido aceptados por la comunidad científica como la mejor arma disponible para prevenir el cáncer y/o detectarlo en sus formas más precoces, mejorando de esta forma la supervivencia y reduciendo los elevados costes asociados al tratamiento del cáncer desarrollado.

2 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

2.1 OBJETO

La búsqueda activa y captación por cualquier nivel asistencial (Atención Primaria, Servicio de Urgencias u otras especialidades) de la población con mayor riesgo de padecer CCR, o que ya presenten un CCR, garantizando un estudio completo de la enfermedad, información adecuada sobre las diferentes posibilidades terapéuticas, un tratamiento integral y un seguimiento adecuado hasta el alta definitiva o la progresión de la enfermedad no susceptible de tratamiento oncológico. Las personas captadas, con riesgo aumentado, en las que no se demuestra la presencia de enfermedad serán incluidas en programas específicos que garanticen un adecuado seguimiento.

2.2 ALCANCE

LÍMITE DE ENTRADA

Captación de la población de riesgo o con sospecha de padecer un CCR.

LÍMITES DE SALIDA

- Pacientes con sospecha clínica de CCR que, tras un estudio, no es confirmada y que no pertenecen a grupos de riesgo.
- Pacientes diagnosticados y tratados por un CCR y que han finalizado el periodo de seguimiento sin evidencia de recurrencia.
- Pacientes sintomáticos por recurrencia o progresión de la enfermedad, no susceptibles de tratamiento con cirugía, radioterapia, quimioterapia u otras terapias antineoplásicas y que cumplen criterios de cuidados paliativos.

2.3 DESCRIPCIÓN

SUBPROCESO DE CAPTACIÓN Y VALORACIÓN DEL RIESGO

- I. El primer paso es la

5. En el caso de que los datos de la valoración clínica no permitan sospechar la presencia de un CCR, el médico debe hacer una **valoración del riesgo** de aparición de un CCR, atendiendo a la estratificación del riesgo que se recoge en anexo 1.
6. Si no hay **factores de riesgo personal y familiar**, y la **edad del paciente** no supera los 50 años, el equipo asistencial **informará verbalmente y por escrito de los aspectos relacionados con la prevención y el diagnóstico precoz del CCR**. Se anotará en la historia la valoración del riesgo realizada y que el paciente ha sido adecuadamente informado.
7. Si no hay **factores de riesgo personal y familiar**, pero la **edad del paciente** es superior a 50 años, el equipo asistencial informará verbalmente y por escrito de los aspectos relacionados con la prevención y el diagnóstico precoz del CCR, así como de la necesidad de ser incluido en un **programa de seguimiento específico** (anexo 3). Se anotará en la historia clínica la valoración del riesgo realizada, la oferta que se hace al paciente de ser incluido en el programa de seguimiento y su conformidad o disconformidad con dicha medida.
8. Cuando no haya motivos para establecer una sospecha clínica de CCR, pero asocie **factores de riesgo personal o familiar**, el médico **debe informar al paciente** de tal circunstancia, **valorar si procede el estudio genético** (consultar el documento de apoyo "Genética del cáncer colorrectal"). En caso afirmativo, se remitirá al paciente a la Unidad de Genética. El médico cumplimentará el volante de remisión con el que el paciente tramitará la cita a través del Servicio de Citaciones, siguiendo el procedimiento habitual.
9. Independientemente de que el paciente sea remitido o no a la Unidad de Genética, el médico responsable de la asistencia del paciente en el que concurren factores de riesgo personales o familiares, debe **decidir la prueba de screening a realizar**. Esta decisión se tomará en base a lo que se recoge en los anexos 3 y 4.

SUBPROCESO DE SCREENING

10. El médico **informará al paciente** de la decisión tomada, con sus ventajas e inconvenientes, ofreciéndole posibles alternativas y consensuando con el paciente el camino a seguir. Todas estas circunstancias el médico las anotará en la historia clínica.
11. Si la prueba a realizar es el **test de sangre oculta en heces**, el médico que indica la prueba, o el personal de enfermería, informará al paciente verbalmente en qué consiste la prueba y cómo se tiene que llevar a cabo. Además entregará instrucciones escritas y se asegurará de que las instrucciones han sido bien comprendidas. Por último, indicará al paciente cuando debe recoger el resultado.
12. Para la **realización de la prueba de sangre oculta en heces**, el paciente procederá a la toma de la muestra en su domicilio, siguiendo las instrucciones recibidas, y hará llegar la muestra al laboratorio según el procedimiento que se le indicó. El laboratorio procesará la muestra y la analizará.
13. Una vez realizada la prueba, el laboratorio emitirá un **informe de los resultados al médico solicitante**.

14. Posteriormente, el médico **informará de los resultados al paciente**, verbalmente y por escrito, y planteará la estrategia a seguir en función de los resultados de la prueba. El paciente debe ser informado de los resultados de la prueba en un plazo máximo de 15 días tras la recepción de los resultados del laboratorio. Los resultados y el seguimiento que se hará se anotarán en la historia clínica.
15. Si el resultado del TSOH ha sido negativo y el paciente había sido derivado desde otro dispositivo asistencial, **se remitirá a su origen** con el correspondiente informe, en el que se recogerán todas las actuaciones realizadas.
16. En todo caso, el paciente con TSOH negativo, pero con factores de riesgo personales o familiares, debe ser incluido en un **programa de seguimiento** (anexos 3 y 4). La responsabilidad del seguimiento corresponderá al médico de atención primaria.
17. Si la prueba de screening a realizar no es el test de sangre oculta^{275u} a ^{zer8Fn} /mco que se hará se an

24. Si el resultado de la endoscopia ha sido negativo y el paciente había sido derivado desde otro dispositivo asistencial, **se remitirá a su origen** con el correspondiente informe, en el que se recogerán todas las actuaciones realizadas.
25. En todo caso, el paciente con **colonoscopia negativa**, pero con factores de riesgo personales o familiares, debe ser incluido en un **programa de seguimiento** (anexos 3 y 4). La responsabilidad del seguimiento corresponderá al médico de atención primaria.
26. Si tras la colonoscopia con toma de biopsia se encuentran **hallazgos específicos**, pero no un CCR, se incluirá a los pacientes en los respectivos **programas de seguimiento**:
- Adenoma: programa de seguimiento según se recoge en el anexo 3.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal: programa de seguimiento según se recoge en los anexos 3 y 6.
 - Otros diagnósticos: se actuará según el diagnóstico.
27. En ocasiones no se lleva a cabo una colonoscopia (por no estar indicada o por contraindicación formal), lo que podría hacer necesario recurrir a otras pruebas, como la sigmoidoscopia o el enema opaco.

SUBPROCESO DE MANEJO DEL CÁNCER COLORRECTAL CONFIRMADO

28. La colonoscopia con toma de biopsia, tanto si se realiza como prueba diagnóstica en los casos en los que los signos o los síntomas sugieren la posibilidad de un CCR, o como prueba de screening, puede confirmar la presencia de un cáncer colorrectal. En este caso, hay que **determinar la extensión local y distal del tumor**. Para ello, junto con el informe anatomopatológico, se solicitarán las siguientes pruebas:
- Estudios analíticos: hemograma, coagulación, bioquímica general y CEA.
 - Estudios de imagen:
 - Cáncer de colon: Rx tórax y ecografía abdominal.
 - Cáncer de recto: Rx tórax, TAC abdominal y ecografía endorectal o RMN.

Tras el análisis de todos los datos disponibles, se decidirá si el paciente se debe derivar a Cirugía, Oncología o a Cuidados Paliativos. Si la enfermedad tiene una extensión locorre-gional, el paciente debe ser visto en el servicio de Cirugía, sin perjuicio de que en su trata-miento participen, antes o después, oncólogos y radioterapeutas.

29. Si el tumor está en un estadio IV, el paciente será derivado a Oncología o Cuidados Paliativos, dependiendo de su edad, situación general y comorbilidad.
30. Si cumple **criterios de cuidados paliativos**, se incluirá en el programa de cuidados palia-tivos, desde donde se hará su seguimiento. En caso contrario la actuación será distinta si el paciente tiene únicamente metástasis hepáticas o no, según se comentará más adelante.
31. En el caso del resto de los estadios (0 a III), el médico, basándose en los datos de la explo-ración física y exploraciones complementarias realizadas, hará un **planteamiento del abordaje terapéutico**.

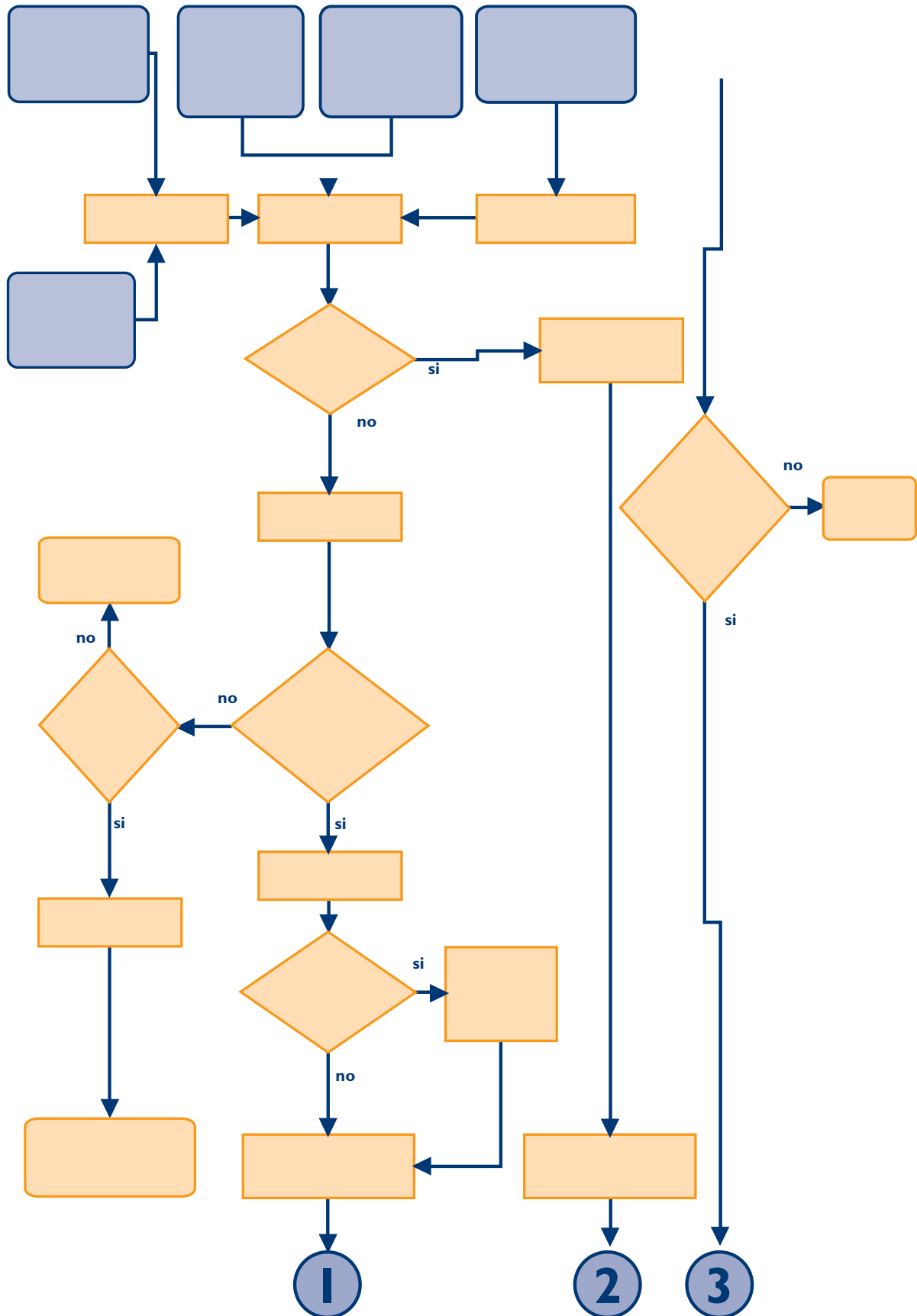
32. Una vez establecido el planteamiento, debe **informar y proponer las alternativas terapéuticas al paciente**. Esta información se le debe proporcionar en forma clara y fácilmente comprensible. Particular atención hay que poner en la explicación de las repercusiones sobre la función sexual, urinaria y rectal, en el caso de que se pudieran ver comprometidas como resultado del tratamiento. El paciente, una vez informado, participará en la elección de las modalidades de tratamiento que se le ofrezcan en la medida en que lo desee.

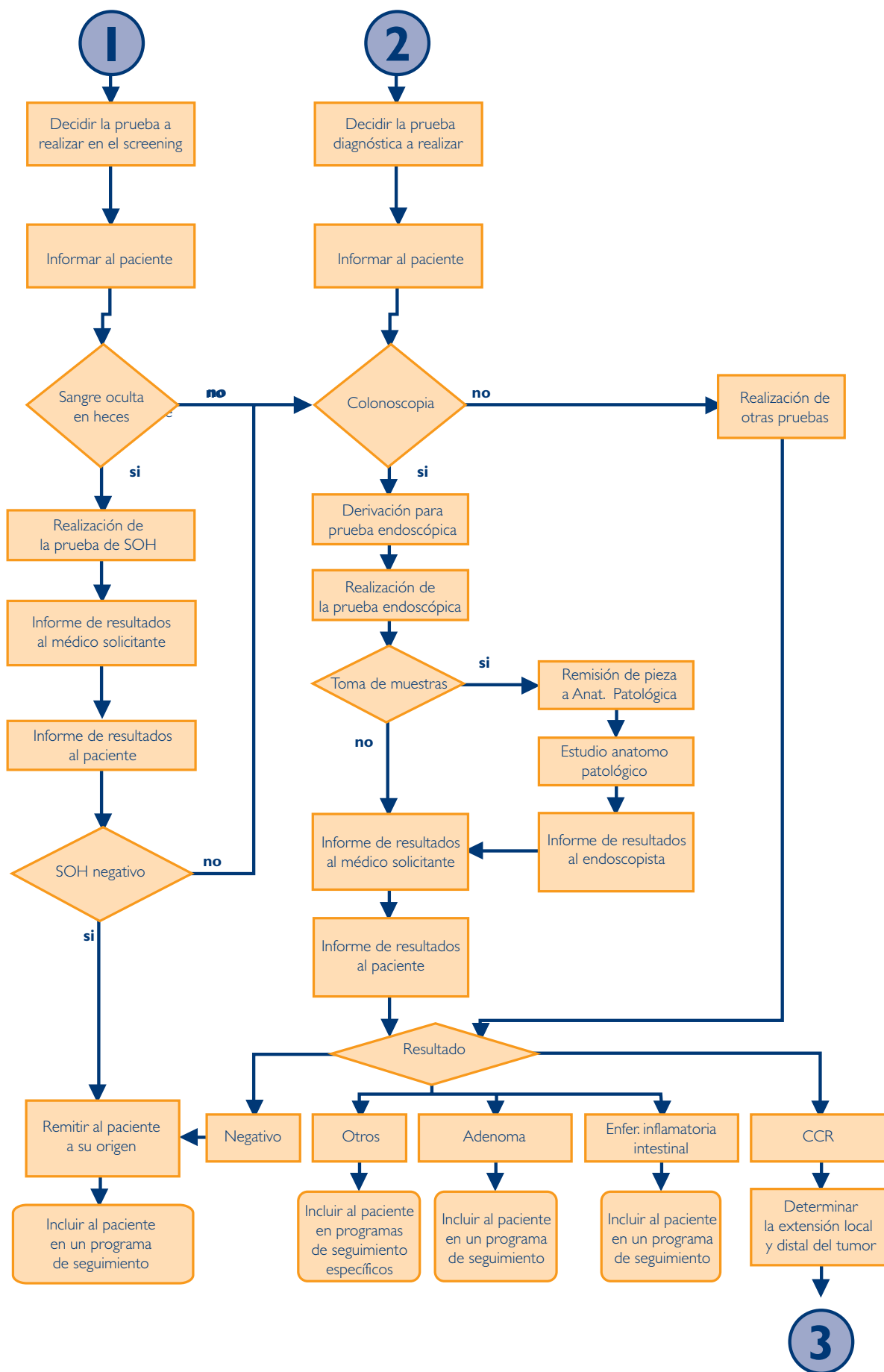
Todos estos extremos el médico lo reflejará convenientemente en la historia clínica.

33.

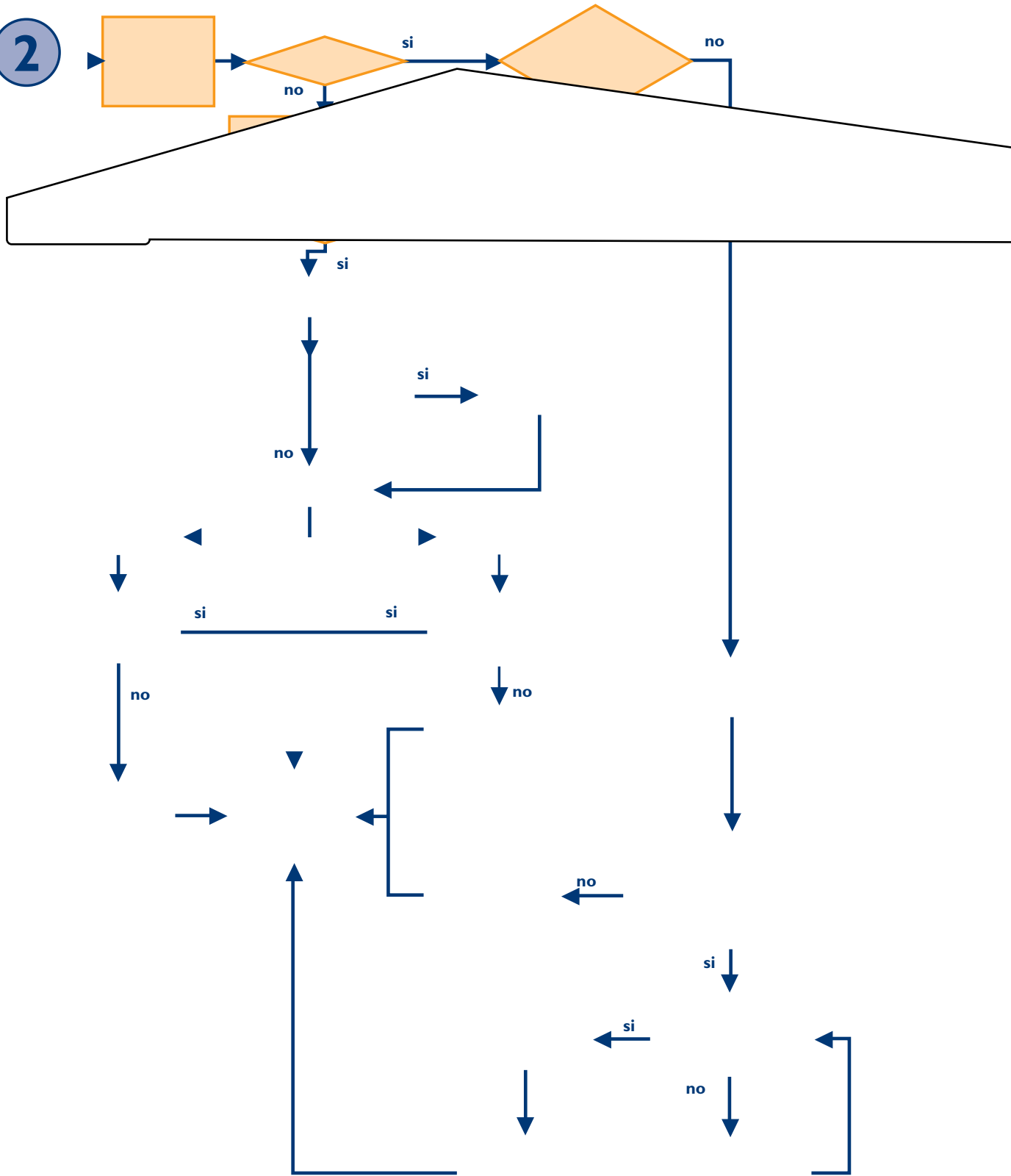
39. Tanto en el cáncer de colon como en el de recto en estadio IV, siempre que sea posible, el tumor primario debe ser resecado. A continuación, debe proponerse el tratamiento quimioterápico y la inclusión del paciente en un programa de seguimiento. Si se demuestra que las metástasis son únicamente hepáticas, y si éstas son resecables, se hará cirugía de las metástasis, seguida de quimioterapia adyuvante. Si las metástasis únicamente hepáticas no son, en principio, resecables, se puede intentar un tratamiento neoadyuvante para procurar su resecabilidad. En ambos casos el paciente debe ser incluido después en un programa de seguimiento.

2.4 DIAGRAMA DE FLUJO





2



3 DOCUMENTOS DE APOYO

3.1 PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER COLORRECTAL

Algunos de los casos de cáncer colorrectal (CCR) pueden ser prevenidos. Cuando aparece, es frecuente poder realizar un diagnóstico precoz mediante la aplicación de diversas estrategias de screening en población con riesgo elevado. En población con CCR en fase sintomática también podemos anticipar el diagnóstico si el paciente conoce los síntomas y signos por los que debería consultar al médico y el sistema sanitario responde de forma adecuada.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria va encaminada a evitar la aparición de CCR y se basa en una serie de evidencias:

- El riesgo de desarrollar CCR es mayor en las personas con exceso de peso.
- Existe una relación inversa entre el consumo de vegetales y la aparición de CCR.
- Existe una relación inversa entre la realización de ejercicio físico y cáncer de colon.
- El tabaco aumenta el riesgo de CCR.
- Se ha observado una relación inversa entre el consumo de AAS y otros AINEs y CCR.

Las campañas de prevención buscan hacer llegar estas evidencias a la población general en forma de consejos. Los mensajes incluidos en el Código Europeo contra el Cáncer se consideran los adecuados para difundirlos a la población. Estos mensajes, en lo que se relacionan con el CCR, son:

1. “No fumes; si fumas, déjalo lo antes posible. Si no puedes dejar de fumar, nunca fumes en presencia de no fumadores” (grado de recomendación B).
2. “Evita la obesidad” (grado de recomendación B).
3. “Realiza alguna actividad física de intensidad moderada todos los días” (ej, caminar 30 minutos diarios) (grado de recomendación B).
4. “Aumenta el consumo de frutas, verduras y hortalizas variadas: come al menos 5 raciones al día. Limita el consumo de alimentos que contienen grasas de origen animal” (grado de recomendación B).

DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz del CCR se puede realizar en fase asintomática, mediante diversas estrategias y pruebas de screening, o en fase sintomática, consiguiendo que la población consulte con prontitud ante síntomas y signos sugerentes. Todo ello debe ir acompañado de una respuesta rápida y una atención de calidad por parte del sistema sanitario.

SCREENING

El screening tiene como objetivo el diagnóstico de los pacientes con CCR en fases iniciales, pre-sintomáticas. También tiene como objetivo el diagnosticar lesiones precancerosas como pólipos que, una vez extirpados, evitan su progresión a lesiones cancerosas.

Existen diversos grupos de población que presentan un mayor riesgo de CCR, a los que puede ir dirigido el screening. Dichos grupos se recogen en la tabla siguiente:

GRUPOS DE ALTO RIESGO

1. Poliposis Colónica Familiar

Se habla de poliposis colónica familiar en el caso de pacientes con mutación en el gen APC que presentan múltiples pólipos (con frecuencia cientos o miles de ellos) a una edad temprana de la vida. Exige la exéresis del colon para prevenir el cáncer.

2. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP)

Se trata de casos de cáncer colorrectal hereditario no polipósico cuando se dan estas tres situaciones:

- Tres o más familiares afectados de CCR, uno de ellos al menos de primer grado.
- Afectación de dos generaciones sucesivas.
- Uno de los casos diagnosticado antes de los 50 años.

3. CCRHNP Tipo II

Los criterios anteriores han sido recientemente modificados para contemplar también el riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas, conociéndose como CCRHNP Tipo II

Se considera que estamos ante un CCRHNP Tipo II cuando:

- Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada al CCRHNP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
- Dos o más generaciones sucesivas afectas, y
- Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad.

Existen formas próximas consideradas en algunas instancias como **CCRHNP-like** (no son criterios diagnósticos de CCRHNP, pero fueron desarrollados para identificar pacientes con elevada probabilidad de desarrollar un CCR) que incluyen las siguientes situaciones:

- Cumple todos los criterios de CCRHNP salvo el de la edad.
- Cumple todos los criterios de CCRHNP salvo el de la afectación de dos generaciones sucesivas.
- Cumple los criterios de CCRHNP substituyendo un caso de CCR por un caso de cáncer de endometrio.
- Cumple los criterios de CCRHNP con el diagnóstico de un pólipo adenomatoso antes de los 60 años al del CCR.

4. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución

GRUPOS DE RIESGO ELEVADO DE CCR

- Pacientes con historia de adenomas colorrectales.
- Pacientes con CCR reseado.

- Pacientes con historia familiar de CCR:
 - Familiar tipo I: 2 familiares de primer grado afectados de CCR.
 - Familiar tipo II: **1** familiar de primer grado afectados de CCR < 50 años.
 - Familiar tipo III: **1** familiar de primer grado.

GRUPO DE RIESGO MEDIO

-Las personas de más de 50 años sin otro factor de riesgo asociado.

Cáncer Colorrectal: Estratificación del riesgo

■ SCREENING EN PERSONAS INCLUIDAS EN EL GRUPO DE RIESGO MEDIO.

Existen evidencias de que el screening poblacional en mayores de 50 años mediante el test de sangre oculta en heces (TSOH) anual o bienal es eficaz, pudiendo mejorar el pronóstico e incluso llegar a reducir la mortalidad por CCR de forma importante (grado de recomendación A). Otros métodos útiles de cribado son la sigmoidoscopia cada 5 años o la colonoscopia cada 10 años.

A continuación se sistematizan los niveles de evidencia y grados de recomendación referentes a las distintas actuaciones relacionadas con el screening en personas incluidas en el grupo de riesgo medio:

SANGRE OCULTA EN HECES

- A** La detección de SOH con periodicidad anual y bienal es eficaz en el cribado del CCR.
- A** La realización de la prueba de detección de SOH con periodicidad anual aumenta la sensibilidad.
- A** No se recomienda la rehidratación de las muestras puesto que disminuye la especificidad de la prueba y aumenta la necesidad de realizar colonoscopias.

SIGMOIDOSCOPIA

- B** La sigmoidoscopia es eficaz en el cribado del CCR.
- 4** El intervalo recomendado entre sigmoidoscopias es de 5 años.
- A** Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma es recomendable efectuar una exploración completa del colon mediante colonoscopia.
- C** No existe evidencia de que la estrategia combinada sea más eficaz que cada una de ellas por separado.

ENEMA OPACO

- C** No existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz en el cribado del CCR.
- 4** El enema opaco puede ayudar a completar la exploración del colon cuando la colonoscopia es incompleta.

COLONOSCOPIA

B La colonoscopia es eficaz en el cribado del CCR.

4 El intervalo recomendado entre colonoscopias es de 10 años.

4

Existen otras situaciones personales en las que el riesgo de CCR está aumentado, como es el caso de pacientes con antecedentes de CCR, ovario y/o endometrio.

El antecedente familiar de CCR aumenta el riesgo personal de desarrollarlo. El riesgo es tanto mayor cuanto más próximo es el parentesco, mayor es el número de familiares afectados y menor la edad de su diagnóstico.

En los grupos de población con alto riesgo o riesgo elevado de CCR, el grupo de la Oncoguía de CCR de Castilla y León aconseja realizar las pruebas de cribado.

La población debe ser informada de las posibilidades de screening de CCR para que, si desea ampliar información, consulte a su médico. La siguiente tabla sería un ejemplo de la información a transmitir:

- El CCR es uno de los más frecuentes de nuestra sociedad.
- Su frecuencia aumenta a partir de los 50 años.
- Existen diversos métodos para diagnosticarlo precozmente e incluso evitarlo.
- Estos métodos están especialmente indicados en personas con riesgo elevado de padecer CCR como son:
 - Personas con familiares diagnosticados de CCR (mayor frecuencia cuanto más cercanía de parentesco, mayor número de casos y a edades más tempranas).
 - Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
 - Personas con antecedentes de pólipos o CCR.
- Si presenta alguna de las situaciones anteriores, consulte a su médico.
- Si desea información y/o tiene 50 años o más y desea someterse a pruebas de screening de CCR, consulte a su médico.

Información a la población sobre screening de CCR

DIAGNÓSTICO TEMPRANO EN PACIENTES SINTOMÁTICOS

Aunque no existe evidencia suficiente de que el diagnóstico temprano de CCR se asocie a un mejor pronóstico, es recomendable reducir la demora diagnóstica mediante una práctica clínica adecuada, la coordinación intra e interniveles asistenciales y la correcta gestión de las listas de espera de pruebas diagnósticas, para anticipar la realización de las mismas y así evitar la incerti-

El objetivo del diagnóstico temprano es disminuir en la medida de lo posible estas demoras. Para ello, en primer lugar, la población debe conocer los síntomas/signos sugerentes de CCR.

- Sangrado por el ano.
- Cambio en la frecuencia o consistencia habitual de las deposiciones.
- Dolor o molestias en el abdomen de aparición reciente.
- Pérdida de peso sin razón conocida.
- Fatiga o cansancio constante.

Situaciones por las que conviene consultar al médico

Si un paciente consulta por estos síntomas o signos, debe ser evaluado sin demora. El médico de atención primaria (AP) debe mantener un elevado grado de sospecha de CCR ante estos casos,

En el Registro de Incidencia y Mortalidad en pacientes con Cáncer (RIMCAN), en el que está representada mayoritariamente la población rural de Castilla y León, entre 1991 y 2001 se han declarado 598 casos de CCR. El 60,4 % de los casos fueron varones. La edad media de diagnóstico fue de 70,7 años, con un p25 de 65 años, mediana de 72 años y p75 de 78 años. Los síntomas más frecuentes fueron: alteración ritmo intestinal (46,1 %), rectorragia (39,9 %), dolor (29,8 %), pérdida de peso (27,9 %) y astenia.

Los individuos con síntomas y/o signos de sospecha de CCR deben ser evaluados sin demora con el fin de descartar la existencia de CCR. En la idea de disminuir demoras innecesarias, sería deseable que ante determinadas situaciones puedan solicitarse directamente desde atención primaria la realización de colonoscopias. La derivación de atención primaria a atención especializada en caso de sospecha de CCR y en situación no urgente, así como las consultas y realización de pruebas intrahospitalarias, también debería contar con mecanismos que garanticen el estudio del paciente en el plazo de unos pocos días.

Esta derivación del paciente de AP a AE (endoscopias o servicio de digestivo) se podría hacer mediante los impresos habituales de derivación de cada Área de Salud, o utilizando algún documento específico, como el que se propone más adelante.

3.2 PATOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El examen patológico de la pieza de resección quirúrgica es de gran importancia para establecer el pronóstico y la necesidad de terapia complementaria. En el presente capítulo se comentarán la importancia de los diversos datos histopatológicos, la utilidad de un informe homogéneo (plantillas proforma), así como el papel del patólogo en el equipo multidisciplinar.

En la actualidad existe suficiente evidencia científica como para asegurar que la correcta estadi-ficación de estos pacientes posibilita que puedan beneficiarse de quimioterapia adyuvante, y que la determinación del margen quirúrgico radial (definido por aquellos tejidos blandos que están más próximos al punto de infiltración más profundo del tumor) ayuda a seleccionar a los pacien-tes que pueden ser subsidiarios de radioterapia postoperatoria. Por todas estas razones, cabe concluir que el papel del patólogo en el equipo multidisciplinar es clave y fundamental.

IMPORTANCIA DE LOS DATOS HISTOPATOLÓGICOS EN EL CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

Las piezas de resección quirúrgicas de CCR deben ser cuidadosamente preparadas y diseccio-nadas para obtener de forma precisa los importantes parámetros pronósticos.

Se ha demostrado que la extensión anatómica de la neoplasia (establecida a través del sistema TNM, estadio de Dukes o estadio modificado de Astler-Coller –ver más adelante) es el factor pronóstico más importante.

El grado de diferenciación tumoral, aunque presenta variabilidad entre los diferentes observa-dores, es otro importante factor pronóstico. A menor grado de diferenciación, peor pronóstico.

La evidencia de clara infiltración vascular más allá de la pared del intestino grueso (visible en las técnicas de rutina de hematoxilina/eosina) es otro dato de mala supervivencia, que se correla-ciona con el desarrollo de metástasis hepáticas.

La erosión y ulceración peritoneal, manifestada por la presencia de células neoplásicas en su superficie, es un indicador microscópico importante de mal pronóstico.

Por otra parte, el cáncer rectal tiene una particularidad propia derivada de su ubicación anató-mica, puesto que la mayor parte del recto se halla rodeado por los tejidos blandos de la pelvis. Actualmente parece claro que la recurrencia local de estas neoplasias puede predecirse con bas-tante exactitud mediante el estudio histopatológico del margen de resección circunferencial de la pieza quirúrgica.

Por todo ello, el informe patológico de las piezas de resección de CCR debería incluir informa-ción sobre:

- Diferenciación tumoral.
- Estadio tumoral (sistema TNM, estadio de Dukes o estadio modificado de Astler-Coller).
- Márgenes quirúrgicos (proximal, distal, peritoneal y radial).
- Invasión vascular extraparietal.

MANEJO DE LAS MUESTRAS

De manera ideal, las piezas quirúrgicas deberán recibirse en el laboratorio de Patología en fresco, y ser abiertas en sentido longitudinal, no en sentido transversal (a través del tumor). Los bordes quirúrgicos radiales y peritoneales serán marcados con tinta china, y el intestino grueso inmobilizado y fijado al menos durante 48 horas. La zona tumoral se examinará en finas secciones seriadas transversales (5 mm.) para permitir una óptima visualización de la profundidad de la infiltración y de los márgenes. Se incluirán 4 bloques del tumor de manera rutinaria para estudio microscópico. La grasa será cuidadosamente analizada para encontrar el mayor número posible de ganglios linfáticos.

En aquellas piezas que incluyan la reflexión peritoneal (amputación abdominoperineal, resección anterior baja) se deberá hacer constar si la neoplasia asienta sobre el segmento de colon peritonealizado, en el no peritonealizado o en la zona de transición entre un segmento y otro; así mismo, se indicará si la resección mesorrectal es completa (margen liso e intacto sin defectos en su superficie mayores de 5 mm. de profundidad) o incompleta (defectos más profundos que permiten visualizar la capa muscular propia).

INFORME HOMOGÉNEO (PLANTILLAS PROFORMA) EN CÁNCER COLORRECTAL

Estudios recientes han demostrado que la existencia de plantillas proforma aumenta la precisión de los informes de las piezas quirúrgicas de CCR al incluir de manera constante y homogénea los datos patológicos necesarios para una valoración oncológica completa.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICO

Bajo grado de malignidad: formación glandular tumoral mayor o igual al 50 %.

Alto grado de malignidad: formación glandular tumoral menor del 50 %.

CLASIFICACIÓN TNM (TUMOR, GANGLIOS, METÁSTASIS)*. 6ª EDICIÓN, 2002

T TUMOR PRIMARIO

TX Tumor primario no puede determinarse.

T0 No hay evidencia de tumor primario en la pieza quirúrgica.

Tis Carcinoma "in situ".

- T1** El tumor infiltra la submucosa.
- T2** El tumor infiltra la muscularis propia.
- T3** El tumor infiltra a través de la muscularis propia hasta la subserosa, o dentro del tejido perirectal o pericólico no peritonealizado.
- T4** El tumor invade directamente otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral^{2,3}.

N GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES⁴.

- NX** Ganglios linfáticos no pueden ser encontrados (p. ej. previamente extirpados).
- N0** No hay metástasis en los ganglios linfáticos.
- N1** Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
- N2** Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.

M METÁSTASIS A DISTANCIA

- MX** Metástasis a distancia no se puede comprobar.
- M1** No hay metástasis a distancia.
- M2** Metástasis a distancia presente.

Nota:

Un nódulo tumoral en el tejido adiposo pericólico/perirectal, sin evidencia histológica de ganglio linfático residual, se clasifica en la categoría de pN como metástasis en un ganglio regional, si el nódulo tiene la forma y el contorno suave de un ganglio linfático.

Si el nódulo tiene un contorno irregular, debe clasificarse en la categoría T y ser clasificado como V1 (invasión venosa microscópica) o V2 (si es evidente microscópicamente), debido a que hay muchas posibilidades que represente invasión venosa.

El examen histológico de una linfadenectomía regional debe contener 12 o más ganglios linfáticos.

²La invasión directa en T4 incluye la invasión de otros segmentos de colon y recto a través de la serosa, p. ej. la invasión del colon sigmoide por un carcinoma de ciego.

³El tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras, macroscópicamente es clasificable como T4. Sin embargo, si microscópicamente el tumor no presenta adherencia, se debería clasificar como pT3.

⁴pTNM es la clasificación histopatológica postquirúrgica (pT, pN, pM), basada en la evidencia adquirida antes del tratamiento, suplementada y/o modificada por la evidencia quirúrgica y el examen patológico. El estudio histopatológico de la linfadenectomía regional deberá incluir, de manera rutinaria, 12 ó más ganglios linfáticos. Si los ganglios linfáticos son negativos, pero su número es inferior, se clasificará como pN0.

ESTADIO DE DUKES

- A** Tumor limitado a la pared (sin extenderse más allá de la muscularis propia).
- B** El tumor se extiende a través de la pared hasta la subserosa y/o serosa, o tejidos extra-rectales.
- C** El tumor metastatiza en los ganglios linfáticos.
- D** Metástasis a distancia (tumor más allá de los límites de resección quirúrgica).

ESTADIO MODIFICADO DE ASTLER-COLLER

- A Tumor limitado a la mucosa.**
- B1** Tumor que infiltra la muscularis propia pero sin penetrarla totalmente.
- B2** Tumor que penetra la muscularis propia, alcanzando la serosa.
- B3** Tumor que invade las estructuras adyacentes.
- C1** Tumor que infiltra la muscularis propia (sin penetrarla), con metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- C2** Tumor que penetra la muscularis propia, alcanzando la serosa, con metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- C3** Tumor que invade las estructuras adyacentes, con metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- D** Metástasis a distancia.

EQUIVALENCIA ENTRE LOS DIFERENTES ESTADIOS MODIFICADOS

Sistema TNM (modificado)				Estadio de Astler-Coller	Estadio de Dukes
Estadio 0	Tis	N0	M0	N/A	N/A
Estadio I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	B1	A
Estadio II A	T3	N0	M0	B2	B
Estadio II B	T4	N0	M0	B3	B
Estadio III A	T1, T2	N1	M0	C1	C
Estadio III B	T3, T4	N1	M0	C2, C3	C
Estadio III C	Cualquier T	N2	M0	C1, C2, C3	C
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D	N/A

3.3 GENÉTICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Nivel de riesgo	Criterios para screening	Tipo de screening	Edad de screening
Alto	<ul style="list-style-type: none"> Al menos tres miembros de la familia afectados por CCR, o al menos dos con CCR y uno con cáncer endometrial en al menos dos generaciones. Un pariente afectado debe de ser menor o igual a 50 años en el momento del diagnóstico; otro debe de ser pariente en primer grado de los otros dos. Portador de genes (genes de CCHNP). Parientes directos no explorados de portadores genéticos. 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia cada dos años. Plantear actuaciones ginecológicas para descartar cáncer endometrial y ovárico. Ofrecer endoscopia bianual para descartar cáncer gástrico. Considerar otro tipo de exploraciones para descartar otros cánceres que puedan ocurrir en estas familias y que forman parte del espectro del CCHNP. 	<ul style="list-style-type: none"> Desde los 30 hasta los 70 años (o desde 5 años antes que el más joven de los parientes afectados). Para el cáncer gástrico desde los 50 a los 70 años, o 5 años antes que el más joven de los parientes afectados.
Moderado	<ul style="list-style-type: none"> Un pariente de primer grado afectado por CCR a la edad de < 45 años. Dos parientes de primer grado afectados (uno de ellos < 55 años). Dos o tres individuos afectados por CCR o cáncer endometrial (uno de ellos < 55 años) que sean parientes de primer grado uno de otro y pariente de primer grado del que acude a consultar). 	<ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia única. Repetir la colonoscopia si la primera colonoscopia fue normal. 	<ul style="list-style-type: none"> A los 30-35 años, y nuevamente a los 55 años.
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> Cualquiera de los supuestos de riesgo anteriores que no cumpla con todos sus criterios. 	<ul style="list-style-type: none"> No requiere. La actuación será tranquilizar y animar a adoptar un estilo de vida saludable. 	<ul style="list-style-type: none"> No procede.

INDIVIDUOS CON HISTORIA FAMILIAR DE ALTO RIESGO DE CCR (INCLUYENDO CCHNP)

El CCHNP es una condición autosómica dominante caracterizada por el desarrollo de CCR, carcinoma endometrial, y carcinoma de intestino delgado, uréter o pelvis renal. Está producida por una mutación de los genes reparadores del desacoplamiento de DNA (grDNA).

Sus **criterios diagnósticos**, ya mencionados anteriormente, son:

- Al menos tres parientes con cáncer asociado a CCHNP (CCR, endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal) uno de los cuales debería ser pariente de primer grado de los otros dos.
- Al menos dos generaciones consecutivas deberían estar afectadas.
- Al menos un individuo debería ser diagnosticado antes de los 50 años.

La amplitud de los criterios de CCHNP, incluyendo tumores extracolónicos, aumenta la proporción de familias detectadas con mutaciones de grDNA, pero reduce su valor predictivo positivo en algunos casos.

La identificación de familias con defectos en los grDNA produce grandes beneficios clínicos. Los individuos portadores de esta mutación pueden ser objeto de exploraciones endoscópicas de manera regular mientras que en aquellos que no son portadores de esta mutación pueden ahorrarse este tipo de investigaciones invasivas. La mayoría de las neoplasias asociadas a mutaciones de los grDNA tienen inestabilidad de los microsatélites (MSI) mientras que sólo el 15 % de los tumores no seleccionados tienen esta propiedad. En la literatura se ha propuesto un test para detectar MSI en todos los CCR a modo de prescreening para analizar la mutación, pero esta técnica no está disponible de modo rutinario y requeriría gran cantidad de recursos para implantarla. Una buena aproximación a la relación coste-eficacia se obtiene con la aplicación clínica de los criterios diagnósticos anteriormente definidos.

Cuando una alteración de los grDNA se ha identificado, el riesgo que tiene su portador de desa-

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La PAF es una condición autosómica dominante originada por una mutación en el gen APC y que se caracteriza por el desarrollo de múltiples pólipos adenomatosos colorrectales y el consecuente desarrollo de uno o más CCR. Cuando se hace un diagnóstico de PAF en base a criterios clínicos, deben de realizarse los pertinentes estudios genéticos y contemplar la posibilidad de empezar una búsqueda de mutaciones en el gen APC en los miembros de estas familias de riesgo. Cuando se ha identificado a un individuo con riesgo de tener PAF, debe ofrecerse screening endoscópico, y cuando se han desarrollado los adenomas, se recomendará tratamiento quirúrgico.

La principal opción terapéutica en la PAF es la proctocolectomía con ileostomía o reconstrucción con bolsa ileoanal, y la colectomía con anastomosis ileorrectal. Estos procedimientos quirúrgicos suelen estar asociados con una gran morbilidad y escasos resultados funcionalmente satisfactorios. La última opción quirúrgica requiere, además, vigilancia postoperatoria endoscópica del recto de manera regular, debido al riesgo de desarrollo de cáncer en el recto preservado. También debe de tenerse en cuenta que los pacientes con PAF tienen riesgo de desarrollar adenomas duodenales y cáncer.

Aquellos pacientes diagnosticados clínicamente de PAF deberían ser remitidos a un Servicio de Genética Clínica para estudiar mutaciones en el gen APC.

A los individuos con riesgo de PAF, determinado tanto por su historia familiar positiva como por el análisis de mutación genética, debe de ofrecérseles colonoscopia cada dos o tres años y sigmoidoscopia anualmente.

- 1) A los pacientes con PAF debe de ofrecérseles proctocolectomía con o sin reconstrucción ileoanal, o colectomía con anastomosis ileorrectal cuando los adenomas se han desarrollado.
- 2) El manejo posterior de estos pacientes debería incluir vigilancia durante toda su vida del residuo rectal al mismo tiempo que una adecuada y regular endoscopia gastro-duodenal superior para detectar adenomas o malignidad.

3.4 COMENTARIOS SOBRE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico está indicado en casi todos los pacientes diagnosticados de CCR primario a menos que la supervivencia o la expectativa de vida sean muy bajas debido a lo avanzado de la enfermedad o a la existencia de enfermedades intercurrentes.

Se recomienda, por tanto, que todos los pacientes diagnosticados de CCR sean valorados por el cirujano (grado de recomendación B).

En la actualidad la extirpación quirúrgica constituye el tratamiento de elección en el cáncer colorrectal (CCR). Se considera que una intervención es curativa cuando se ha conseguido extirpar toda la enfermedad macroscópica y hay confirmación histológica de que todos los bordes están libres de tumor. En caso de duda deberán biopsiarse los bordes sospechosos de infiltración tumoral.

Sin embargo muchos pacientes tienen ya enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Cuando no se pueda extirpar toda la tumoración o existan metástasis a distancia la intervención se considerará paliativa.

Se estima que pueden existir metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico en el 25 % de los casos. Siempre que sea posible el tumor primario debe ser resecado incluso aunque existan metástasis.

El tratamiento del cáncer de recto plantea una problemática diferente y ha experimentado importantes cambios, tanto en los aspectos quirúrgicos como en la terapéutica complementaria. Por eso, es de especial importancia definir qué se entiende por tumor rectal. A este respecto hay acuerdo generalizado en considerar tumores rectales a los situados a 15 cm. o menos del mar-

La colonoscopia se recomienda como la prueba más sensible en el diagnóstico del cáncer CCR ya que, además de la visualización directa, posibilita realizar la polipectomía y la toma de biopsia (grado de recomendación C). Debe ser completa y con toma de biopsia. Permite también el diagnóstico de lesiones sincrónicas cuya incidencia se estima en el 2-8 % de los casos de CCR. Cuando no pueda hacerse preoperatoriamente hasta ciego debe ser realizada en los 3 meses siguientes a la cirugía (NE II).

El enema opaco (con doble contraste) permite obtener una visión completa del colon, aunque su sensibilidad está limitada en presencia de enfermedad diverticular (NE IV). Puede constituir una alternativa válida a la colonoscopia. Es conveniente complementarlo con una rectoscopia, ya que puede pasar por alto lesiones en la ampolla rectal (grado de recomendación B).

En los tumores de recto la estimación de la distancia del tumor al margen anal se realiza con mayor exactitud mediante rectoscopia rígida (buena práctica clínica).

En todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía programada por CCR deben obtenerse imágenes del tórax (radiografía simple de tórax) y del hígado (ecografía o TAC) para descartar o confirmar la existencia de enfermedad en estas localizaciones) (NE II y grado de recomendación B).

La evaluación preoperatoria del grado de penetración de la neoplasia en la pared intestinal es de particular interés en el recto ya que condiciona la terapéutica y puede obtenerse con ecografía endorrectal o con RNM (grado de recomendación C).

La **determinación preoperatoria del CEA** en los pacientes diagnosticados de CCR es útil como indicador pronóstico y nos proporciona valores basales si se va a utilizar este marcador en el seguimiento postoperatorio. Se trata de una determinación barata y poco molesta para el paciente (grado de recomendación B).

COMUNICACIÓN CON LOS PACIENTES

El paciente debe ser informado y participar en la elección de las modalidades de tratamiento que se le ofrezcan en la medida en que lo desee. Particular atención hay que poner en la explicación de las repercusiones sobre la función sexual, urinaria y rectal (NE II).

Esta información se le debe proporcionar en forma clara y fácilmente comprensible para obtener el consentimiento informado (grado de recomendación C).

En el caso en el que se prevea la posibilidad de realizar ostomía, la información debería incluir un avance de los cuidados diarios que se requerirán, facilitado por personal experimentado en el manejo de dichos estomas (buena práctica clínica).

PREPARACIÓN PARA LA CIRUGÍA

El objetivo de la preparación para la intervención es colocar al paciente en las mejores condiciones posibles para la intervención quirúrgica. El intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica no debería ser mayor de 4 semanas (NE II, grado de recomendación B).

Las principales medidas en este sentido son:

- Valoración del riesgo anestésico. Esto incluye la realización de pruebas de imagen y analíticas básicas (Rx de tórax, hemograma, monograma, estudio de coagulación etc.).
- Consentimiento escrito del paciente autorizando la intervención.
- Preparación mecánica del colon. Constituye una práctica habitual aunque hay numerosas publicaciones que no han encontrado beneficio con esta medida (NE I). Sin embargo puede considerarse una buena práctica clínica lograr una buena preparación mecánica del colon (grado de recomendación C).
- Profilaxis antibiótica: el papel de la profilaxis antibiótica en la cirugía colorrectal está bien establecido. Debe cubrir aerobios y anaerobios y una dosis preoperatoria suele ser suficiente. La Asociación Española de Cirujanos ha establecido pautas en este sentido (NE I, grado de recomendación A).
- Profilaxis de la TVP mediante la administración de heparinas de bajo peso molecular a

La utilización de técnicas alternativas a la cirugía (stent) es una buena opción si hay indicación y si se dispone de esa posibilidad en pacientes con enfermedad avanzada (como única opción), y como alivio de la oclusión para permitir una cirugía reglada en un segundo tiempo (NE III, grado de recomendación D).

CIRUGÍA PALIATIVA

El objetivo de la cirugía paliativa es aliviar o reducir de modo significativo los síntomas de los pacientes con CCR primario o recurrente que no son susceptibles de un tratamiento curativo, con índices de morbi-mortalidad aceptables. La finalidad es, en definitiva, mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Las opciones incluyen todas las técnicas que se han mencionado al hablar de los procedimientos curativos (resección con finalidad paliativa y reconstrucción de la continuidad, amputación A-P, intervención de Hartmann o los procedimientos endoanales de stent o ablación con láser).

Hay numerosas series en las que se demuestra que, cuando estén indicados, los procedimientos resectivos proporcionan en general mejores resultados que los no resectivos (NE IV).

En los pacientes portadores de enfermedad local avanzada o recidiva loco-regional se debe valorar la indicación de cirugía paliativa o la utilización de procedimientos intraluminales (grado de recomendación D).

CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

La cirugía de las metástasis hepáticas, correctamente indicada y realizada en centros de referencia dotados de los medios diagnósticos adecuados, consigue aumentar de modo significativo la supervivencia de estos pacientes con una mortalidad menor del 5 % (NE III).

Las condiciones para realizar cirugía de las metástasis hepáticas son:

- Haber podido realizar un tratamiento quirúrgico curativo del tumor primario y tener evidencias de que no se ha producido recidiva.
- Excluir la existencia de metástasis a distancia extrahepáticas.
- Diagnóstico de extensión exacto del grado de afectación hepática (número, tamaño y localización de las metástasis, relación con estructuras vasculares), de modo que sea posible realizar una exéresis con margen libre de enfermedad y quede parénquima hepático viable suficiente.

Si se trata de metástasis hepáticas sincrónicas puede optarse por la intervención al mismo tiempo que el tumor primario, o diferir su tratamiento 6 semanas. Si constituyen un hallazgo operatorio sólo se resecarán si son fácilmente accesibles y después de hacer una correcta estadificación intraoperatoria.

Los pacientes portadores de metástasis hepáticas (y también pulmonares) deben ser valorados en centros de referencia para decidir si son candidatos a algún tipo de tratamiento de sus metástasis (grado de recomendación D).

ALGUNAS CONSIDERACIONES TÉCNICAS

MODALIDADES DE RECONSTRUCCIÓN DE LA CONTINUIDAD INTESTINAL

Los aparatos de sutura mecánica han contribuido a facilitar la realización de anastomosis, particularmente en el cáncer de recto, facilitando técnicamente la realización de cirugía salvadora de esfínteres.

No obstante un metaanálisis ha detectado mayor riesgo de estenosis en las anastomosis mecánicas (NE I).

En las resecciones anteriores muy bajas el riesgo de dehiscencia es mayor (NE II).

Ni la elección del tipo de anastomosis (T-T,T-L, L-L) ni la realización de la misma con métodos manuales o mecánicos influye en los resultados, por lo que queda a juicio y preferencias del cirujano. Se recomienda la asociación de otras opciones técnicas tales como ileostomía de protec-

AMPUTACIÓN ABDÓMINO-PERINEAL (A-P)

Está indicada para tumores en los que no puede lograrse un margen inferior libre de tumor de 2 cm., o más si se trata de tumores muy indiferenciados.

Otras indicaciones lo constituyen la desproporción entre tamaño tumoral y diámetro de la pelvis, obesidad muy importante e incontinencia fecal previa.

Dado que en muchos casos la decisión de amputar o no se tomará en el acto operatorio, conviene que el paciente lleve marcado previamente la colostomía y que el paciente sea evaluado por más de un cirujano con experiencia (grado de recomendación B).

INTERVENCIÓN DE HARTMANN

Su indicación más frecuente es la cirugía de urgencia en el tratamiento de los casos obstructivos. La resección del tumor debería hacerse siguiendo los mismos principios que se han indicado en la cirugía reglada. El muñón rectal se cierra de modo manual o con sutura mecánica.

Aunque la posibilidad de una reconstrucción de la continuidad intestinal en un segundo tiempo es posible, lo cierto es que todas las series comunican una baja frecuencia de reconstrucciones. En los últimos tiempos esta intervención se está indicando menos en favor de la técnicas resecivas y anastomosis en un tiempo, siempre que, a juicio del cirujano, las condiciones locales y generales del paciente lo permitan.

PROCEDIMIENTOS TRANSANALES

La extirpación local está indicada en tumores bien o moderadamente diferenciados y que estén limitados a la submucosa (pT1), móviles, exofíticos, de pequeño tamaño (menos de 3 cm.) y localizados en tercios inferior y medio, aunque con el uso del TEM puede accederse también a los situados en tercio superior, con menor morbilidad y con tasas aceptables de recurrencia (NE I).

Algunos autores admiten también que se puede incluir en esta modalidad de tratamiento los pT2, aunque el riesgo de metástasis linfática en estos tumores oscila entre el 12-38 %.

Se considera que se debe realizar una cirugía radical si el margen libre de tumor obtenido en la resección es menor de 1 mm., hay invasión linfovascular o se trata de tumores indiferenciados. La morbilidad y el riesgo estimado de recidiva deben ser explicados a estos pacientes (NE IV).

La escisión local sólo se considera curativa en tumores pT1, bien o moderadamente diferenciados. La no obtención de márgenes adecuados en el análisis definitivo de la pieza obligará en muchas ocasiones a realizar una cirugía más radical o a complementarla con radioterapia (grado de recomendación B).

Otros métodos tales como **electrocoagulación, radioterapia endocavitaria y ablación con láser** también pueden tener su indicación pero tienen el inconveniente de que no permiten la obtención de especímenes para estadificación. No hay estudios suficientes para recomendar su uso.

ABORDAJE TRANSACRO

Esta vía de acceso fue inicialmente ideada para el tratamiento de los cánceres de recto medio antes del advenimiento de las suturas mecánicas. En manos experimentadas se obtienen buenos resultados, pero no hay estudios comparativos con las resecciones anteriores bajas, por lo que no hay trabajos que permitan recomendar su uso.

LAPAROSCOPIA

Numerosas series de casos publicados demuestran que, en manos expertas y en casos seleccionados, mediante cirugía laparoscópica se puede realizar un tipo de resección que cumpla los criterios de radicalidad conseguidos en cirugía abierta (NE II).

Muchas de estas series de casos parecen indicar que los resultados en cuanto a morbilidad y mortalidad, estancias, dolor postoperatorio, requerimientos analgésicos, etc., son similares o mejores en cirugía laparoscópica.

Hay sólo un estudio prospectivo y aleatorizado que demuestra mejores resultados en cuanto a la supervivencia en pacientes con cáncer de colon en estadio III.

Estos datos indican que la laparoscopia puede ser una alternativa válida en el tratamiento del CCR, pero sólo en manos expertas y en casos seleccionados (grado de recomendación B).

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los resultados del tratamiento quirúrgico naturalmente dependen del tipo de paciente y de la extensión de la enfermedad.

Sin embargo hay numerosas evidencias que demuestran que en el cáncer de recto el cirujano es una variable independiente que influye de modo significativo en los resultados del tratamiento quirúrgico. Aunque no está establecido de modo exacto cual debe ser la preparación del cirujano que intervenga quirúrgicamente a pacientes con cáncer de recto para obtener resultados óptimos, hay estudios en los que se demuestra que cuando se somete a un entrenamiento estandarizado a los cirujanos de una región que operan estos pacientes, los resultados mejoran de modo global (NE II)

El cáncer de recto sólo debería ser tratado por cirujanos entrenados en la realización de la escisión total del mesorrecto (grado de recomendación B).

El establecimiento de índices de calidad en los resultados tiene un valor orientativo para los servicios y cirujanos que realizan este tipo de cirugía:

1. Mortalidad operatoria

Debería ser inferior al 20 % en intervenciones de urgencia y del 5 % en cirugía electiva (NE III, grado de recomendación B).

2. Infección de la herida operatoria

Debería ser inferior al 10 % (NE III, grado de recomendación A).

3. Dehiscencia de anastomosis

El índice global de fístulas anastomóticas (es decir, dehiscencias de sutura clínicamente manifiestas) debería ser inferior al 8 % para resecciones anteriores y del 4 % en cirugía de colon (grado de recomendación B).

En las resecciones anteriores bajas o ultrabajas este porcentaje es mayor. A este respecto la asociación de estomas defuncionantes, aunque no tienen repercusión sobre la producción o no de la dehiscencia, sí disminuyen la mortalidad (NE III).

4. Porcentaje de intervenciones en las que se realiza cirugía salvadora de esfínteres

El porcentaje de intervenciones en las que se realiza cirugía salvadora de esfínteres debería oscilar en torno al 60 % de los casos de cáncer de recto, aunque en los centros especializados este porcentaje es mayor. En los casos dudosos se debería solicitar una segunda opinión (NE IV, grado de recomendación B).

5. Recidiva locoregional

Debería ser inferior al 10 % en los cánceres de recto (grado de recomendación A).

6. Porcentaje de resecciones curativas

Puede sufrir oscilaciones en función de la zona geográfica y también en función de la técnica quirúrgica y de la variabilidad del cirujano en el momento de calificar su intervención pero se estima que debe ser mayor del 60 % (grado de recomendación B).

3.5 TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

CÁNCER DE COLON Y RECTO, ESTADIOS 0 Y I

Tumor intraepitelial o que invade la lámina propia (Tis), o que invade la submucosa (T1), o que invade la muscularis propia (T2) sin afectación de ganglios regionales (N0) y sin metástasis a distancia (M0).

Estos pacientes, con el tumor completamente resecado, muestran una supervivencia a 5 años \geq 90 %. No hay estudios comparativos que demuestren que la quimioterapia adyuvante pueda mejorar estos resultados.

Recomendaciones generales

1. No quimioterapia adyuvante.
2. Seguimiento de acuerdo a las recomendaciones para personas con antecedente de cáncer colorrectal resecado con intención curativa.

Nivel de evidencia: III

Grado de recomendación: B (Grupo de Consenso).

CÁNCER DE COLON, ESTADIO II

Tumor que atraviesa la muscularis propia invadiendo la subserosa o los tejidos pericólicos o perirectales no peritonizados (T3), o tumor que invade directamente otros órganos o estructuras vecinos y/o perfora el peritoneo visceral (T4) sin afectación de ganglios regionales (N0) y sin metástasis a distancia (M0).

Estos pacientes, con el tumor completamente resecado, muestran una supervivencia a 5 años del 70 %.

Los ensayos aleatorizados y los meta-análisis no demuestran un beneficio consistente y significativo de la quimioterapia adyuvante.

Es probable que un subgrupo de pacientes con factores de mal pronóstico (T4, CEA prequirúrgico elevado, perforación intestinal tumoral, obstrucción intestinal completa o parcial, invasión vascular, linfática o perineural, y algunas alteraciones moleculares o genómicas) puedan beneficiarse de quimioterapia adyuvante, pero no está demostrado.

En la actualidad hay numerosos ensayos clínicos que intentan demostrar el beneficio de nuevos fármacos como Irinotecan y Oxaliplatino.

Recomendaciones generales

1. No quimioterapia adyuvante.
2. Seguimiento de acuerdo a las recomendaciones para personas con antecedente de cáncer colorrectal resecado con intención curativa.
3. En pacientes con factores de mal pronóstico se pueden plantear los beneficios y riesgos de administrar quimioterapia adyuvante.

4. Aconsejar a los pacientes su participación en ensayos clínicos sobre tratamiento

- Los análogos orales del Fluorouracilo (Fluorouracilo oral, Tegafur, Uracilo+Tegafur, Carmofour, Capecitabina), administrados durante 6-12 meses, son eficaces y, probablemente, equivalentes entre sí y con las combinaciones de Ácido Folínico y Fluorouracilo.
- La quimioterapia adyuvante por vía intraportal muestra un incremento de la supervivencia a los 5 años próximo al 5 %.
- El anticuerpo monoclonal I7A1, Edrecolomab, ha mostrado beneficio no confirmado en adyuvancia de estadio III.
- El tratamiento adyuvante con inmunoterapia específica activa ha demostrado un beneficio pequeño, en estadio II y no consistente.
- La quimioterapia intraperitoneal no demuestra un claro beneficio.

Todo ello nos permite extraer las siguientes recomendaciones:

• **Recomendaciones con nivel de evidencia I y grado de recomendación A**

1. Quimioterapia con la combinación de Ácido Folínico y Fluorouracilo o equivalentes, durante 6-8 meses.
2. Adecuar la quimioterapia que convenga a la edad avanzada y comorbilidad de los pacientes.
3. El intervalo de tiempo posquirúrgico para el comienzo de la quimioterapia adyuvante no debe superar las 8 semanas.
4. La quimioterapia intraportal no debe ser utilizada como régimen único en adyuvancia.
5. Aconsejar a los pacientes su participación en ensayos clínicos sobre tratamiento adyuvante, con nuevos fármacos activos.

• **Recomendaciones con nivel de evidencia II y grado de recomendación B:**

1. La quimioterapia intraperitoneal y la inmunoterapia adyuvante no deben utilizarse fuera de ensayos clínicos.
2. Aconsejar a los pacientes su participación en ensayos clínicos sobre estos tratamientos adyuvantes.

CÁNCER DE RECTO, ESTADIOS II Y III

Tumor que atraviesa la muscularis propia invadiendo la subserosa o los tejidos pericólicos o perirectales no peritonizados (T3), o tumor que invade directamente otros órganos o estructuras vecinos y/o perfora el peritoneo visceral (T4) sin afectación de ganglios regionales (N0) y sin metástasis a distancia (M0); o cualquier tumor con afectación de ganglios regionales (N1-2) y sin metástasis a distancia (M0).

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA ADYUVANTE O POSTOPERATORIA

Los pacientes con estadio II, con el tumor completamente resecado, muestran una supervivencia a 5 años del 60-70 % y los pacientes con estadio III del 30-40 %.

Los ensayos aleatorizados y los metaanálisis sobre quimioterapia y radioterapia adyuvante demuestran de forma consistente y significativa que:

- La radioterapia postoperatoria produce una disminución significativa de la recaída loco-regional, pero no un aumento de la supervivencia.
- La asociación de quimioterapia y radioterapia produce una disminución significativa de la recaída loco-regional y un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global.
- La concomitancia de radioterapia (45 Gy en 25 fracciones en 5 semanas) con Fluorouracilo es la más utilizada y conocida.
- La administración de Fluorouracilo en infusión continua intravenosa, concomitante con radioterapia, es más eficaz que la administración en bolo intravenoso.
- La adición de Semustina, Levamisol o Interferon a la combinación de Ácido Folínico y Fluorouracilo, no concomitante con radioterapia, no aporta más eficacia.
- Seis meses de tratamiento con quimioterapia, incluida la concomitancia con radioterapia, es tiempo suficiente para la adyuvancia.

Recomendaciones generales

1. Quimioterapia con la combinación de Ácido Folínico y Fluorouracilo o equivalentes, durante 6 meses, y quimioterapia con Fluorouracilo en infusión continua intravenosa concomitante con Radioterapia loco-regional (45 Gy en 25 fracciones en 5 semanas).
2. Adecuar la quimioterapia y la concomitancia de quimioterapia-radioterapia convenientes a la edad avanzada y comorbilidad de los pacientes.
3. El intervalo de tiempo posquirúrgico para el comienzo de la quimioterapia y radioterapia adyuvante no debe superar las 8 semanas.
4. Aconsejar a los pacientes su participación en ensayos clínicos sobre tratamiento adyuvante con nuevos fármacos.

Nivel de evidencia: I

Grado de recomendación: A

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE O PREOPERATORIA

- Ensayos aleatorizados de radioterapia preoperatoria de curso corto (25 Gy en 5 fracciones en 5 días) frente a cirugía demuestran que la radioterapia preoperatoria disminuye la recaída loco-regional, aumenta la cirugía conservadora de esfínteres y, en un ensayo, mejora la supervivencia.
- Un ensayo aleatorizado de radioterapia preoperatoria frente a radioterapia postoperatoria muestra una significativa reducción de la tasa de recaída loco-regional con radioterapia preoperatoria. (Frykholm, 1993).
- Ensayos no controlados de radioterapia concomitante con quimioterapia preoperatorias reducen la recaída loco-regional a $\leq 10\%$ y permiten una cirugía conservadora de esfínteres en el 60-70 % de los casos.
- Un ensayo aleatorizado de radioterapia preoperatoria frente a radioterapia y quimioterapia postoperatorias no muestra diferencias significativas respecto de la recaída loco-regional y de la supervivencia (EORTC 40741, 1984).
- Un ensayo de quimioterapia y radioterapia preoperatorias frente a quimioterapia y radio-

- Estudios no controlados en estadios II-III avanzados e irresecables muestran que la radioterapia y quimioterapia preoperatorias permiten la resección completa de una importante proporción de estos pacientes.
- Las dosis y pautas de la radioterapia preoperatoria no están estandarizadas, así como el tipo de quimioterapia ni el tiempo de intervalo entre el fin de la radioterapia preoperatoria y la cirugía.

Recomendaciones generales

1. La radioterapia preoperatoria es una alternativa aceptable a la radioterapia postoperatoria en pacientes con estadio II-III resecables. Al menos en los casos de estadio III prequirúrgicos o con ganglios afectos posquirúrgicos, debe administrarse quimioterapia adyuvante de acuerdo a las mismas recomendaciones del cáncer de colon estadio III.
2. En los casos de cáncer de recto estadios II-III avanzados e inicialmente irresecables se debe administrar radioterapia concomitante con quimioterapia para procurar la resecabilidad completa del tumor.
3. Aconsejar a los pacientes su participación en ensayos clínicos sobre tratamiento neoadyuvante.

Nivel de evidencia: II-III

Grado de recomendación: B-C

CÁNCER DE COLON Y RECTO, ESTADIO IV

Cualquier tumor con o sin afectación de ganglios regionales y con metástasis a distancia (M1).

- En la enfermedad refractaria o resistente a Fluorouracilo, Irinotecan produce de forma significativa mayor tiempo hasta la progresión, mayor supervivencia y mejor alivio sintomático que Fluorouracilo intravenoso en infusión continua y que el tratamiento de soporte.
- Capecitabina y Uracil-Tegafur-Ácido Folínico por vía oral son equivalentes en eficacia a Ácido Folínico-Fluorouracilo y con mejor tolerancia.
- Raltitrexed es equivalente en eficacia a Ácido Folínico-Fluorouracilo, más conveniente en pacientes con cardiopatía isquémica y más cómodo de administrar.
- La adición de inmunoterapia tipo 105AD7 e Interferón no aporta beneficio a la combinación Ácido Folínico-Fluorouracilo.

Recomendaciones generales

I.

- La administración de Fluoropirimidinas por vía intra-arterial hepática, frente a la administración intravenosa sistémica, produce una significativa mayor tasa de respuesta objetiva y supervivencia en la enfermedad metastásica hepática.

Recomendaciones generales

1. Los pacientes con sólo metástasis hepáticas resecables, bien sincrónicas o metacrónicas, deben ser tratados quirúrgicamente mediante resección completa de dichas metástasis en centros especializados.
2. Los pacientes con sólo metástasis hepáticas inicialmente irresecables deben ser tratados con quimioterapia prequirúrgica con Ácido Folínico-Fluorouracilo combinado con Oxaliplatino y/o Irinotecan con intención neoadyuvante de procurar su resecabilidad.
3. Resecadas completamente las metástasis, bien sincrónicas o metacrónicas, con el paciente sin evidencia de enfermedad, es conveniente administrar quimioterapia adyuvante con Ácido Folínico-Fluorouracilo combinado con Oxaliplatino o Irinotecan durante 6 meses.
4. La quimioterapia por vía intraarterial hepática, bien adyuvante o neoadyuvante, es un procedimiento deseable pero no es la práctica habitual en nuestro medio.
5. Aconsejar a los pacientes su participación en ensayos clínicos.
Nivel de evidencia: I
Grado de recomendación: A

CÁNCER DE COLON Y RECTO, ESTADIO 0-IV, RESECADO CON INTENCIÓN CURATIVA. SEGUIMIENTO

El seguimiento, después del tratamiento con intención curativa del cáncer colorrectal, tiene los siguientes objetivos:

- 1) Control de las complicaciones y secuelas del tratamiento.
- 2) Detección precoz de recaídas potencialmente curables mediante un tratamiento inmediato.
- 3) Diagnóstico precoz de segundas neoplasias metacrónicas.
- 4) Coordinación y asesoramiento de las pruebas del seguimiento y apoyo psicológico al paciente.

Son temas de controversia el valor del diagnóstico precoz de determinadas recaídas y la frecuencia y coste-efectividad de las diversas pruebas a realizar en el seguimiento.

La Asociación Americana de Oncología Clínica no encuentra justificado realizar de rutina hemograma (nivel de evidencia V, grado de recomendación: grupo de consenso), pruebas analíticas de función hepática (nivel de evidencia IV, recomendación: D, grupo de consenso), radiografía de tórax (nivel de evidencia II, recomendación: B), TAC (nivel de evidencia II, recomendación: A) y estudio de sangre oculta en heces (nivel de evidencia II, recomendación: C). Tampoco está justificada la realización de estudio de imagen de pelvis en pacientes asintomáticos que hayan realizado cirugía y radioterapia como tratamientos curativos del cáncer de recto (nivel de evidencia IV, recomendación: D).

Respecto de la historia clínica (anamnesis y exploración física), la Asociación Americana de Oncología Clínica, recomienda su realización cada 3-6 meses los 3 primeros años y anualmente después (nivel de evidencia V, recomendación: grupo de consenso).

En relación con la determinación de CEA sérico, la Asociación Americana de Oncología Clínica, recomienda su realización cada 2-3 meses durante los 2 primeros años. Su elevación patológica confirmada establece la necesidad de realizar las pruebas complementarias oportunas para el diagnóstico de la enfermedad en recaída pero, per se, no justifica la indicación de tratamiento de enfermedad metastásica (nivel de evidencia II, recomendación: C).

La colonoscopia completa debe realizarse en el período diagnóstico y de tratamiento curativo del cáncer colorrectal para establecer la confirmación del cáncer y la ausencia de pólipos en el colon-recto. Posteriormente, según la Asociación Americana de Oncología Clínica, se debe realizar cada 3-5 años (nivel de evidencia I, recomendación: B). En los pacientes con cáncer de recto, estadios II-III, resecados sin radioterapia complementaria se recomienda la realización de rectosigmoidoscopia periódica (nivel de evidencia IV, recomendación: C, grupo de consenso).

Respecto de la colonoscopia de seguimiento en pacientes con cáncer colorrectal tratado curativamente, la Asociación Americana del Cáncer recomienda su realización 1 año después del tratamiento quirúrgico curativo; si es normal, repetir a los 3 años; y si es normal, realizar cada 5 años, sucesivamente. En caso de hallazgo de adenomas menores de 1 cm., repetir cada 3-6 años; si se hallan adenomas de riesgo (iguales o mayores de 1 cm., más de 2 adenomas, o adenomas con displasia o vellosos), repetir a los 3 años.

Por su parte, la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda la realización de colonoscopia completa en el momento de diagnóstico y del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal para detectar otras posibles neoplasias colorrectales sincrónicas. Si por obstrucción colorrectal no pudiera realizarse preoperatoriamente, debe realizarse en el plazo posterior de 6 meses. Si la colonoscopia inicial es normal, se repite a los 3 años; y si sigue siendo normal, cada 5 años. En el caso de hallazgo de adenomas menores de 1 cm. y/o menos de 3 adenomas, repetir cada 5 años. En caso de adenomas mayores o iguales a 1 cm. y/o más de 2 pólipos, repetir a los 3 años.

Sin embargo, un reciente metaanálisis de 5 ensayos aleatorizados que comparan un modelo de seguimiento intensivo (exploración física, hemograma, estudio analítico hepático, CEA, radiografía de tórax, ecografía de abdomen, TAC, estudios de sangre oculta en heces, rectosigmoidoscopia y colonoscopia) frente a un seguimiento del tipo recomendado por la Asociación Americana de Oncología Clínica muestra una disminución significativa de la mortalidad relativa a 5 años del 20 %, una mediana de anticipación del diagnóstico de las recaídas de 8,5 meses y un aumento de la proporción de metástasis únicas en el grupo de paciente con seguimiento intensivo.

Recomendaciones para los estadios 0-I (T1 N0 M0)

1. Anamnesis y exploración física cada 6 meses los 2 primeros años y cada 12 meses después.
2. CEA cada 6 meses los 3 primeros años y cada 12 meses después.
3. TAC de tórax-abdomen-pelvis cada 12 meses.
4. Colonoscopia completa a los 3 años del tratamiento quirúrgico inicial; si normal o adenomas menores de 1 cm. y/o menos de 3 adenomas, cada 5 años. Si adenomas mayores o iguales a 1 cm. y/o más de 2 adenomas, repetir a los 3 años.

Nivel de evidencia: IV-V

Grado de recomendación: C (Grupo de Consenso)

Recomendaciones para los estadios I (T2 NO M0) - III

1. Anamnesis y exploración física cada 3 meses los 2 primeros años; después, cada 6 meses los años 3º-5º; y cada 12 meses después.
2. CEA cada 3 meses los 2 primeros años; después, cada 6 meses los años 3º-5º; y cada 12 meses después.
3. TAC de tórax-abdomen-pelvis cada 12 meses.
4. Colonoscopia completa a los 3 años del tratamiento quirúrgico inicial; si normal o adenomas menores de 1 cm. y/o menos de 3 adenomas, cada 5 años. Si adenomas mayores o iguales a 1 cm. y/o más de 2 adenoma, repetir a los 3 años.
5. En los cánceres de recto tratados con cirugía curativa con o sin quimioterapia, pero sin radioterapia, realizar rectosigmoidoscopia cada 12 meses los 3 primeros años; después a los 2 años; y después, seguir la pauta relativa a la colonoscopia. En las ocasiones de coincidencia de indicación de rectosigmoidoscopia y colonoscopia, realizar esta última.

Nivel de evidencia: I-II

Grado de recomendación: B (Grupo de Consenso)

Recomendaciones para el estadio IV:

1. Anamnesis y exploración física cada 3 meses.
2. CEA cada 3 meses (si elevado preoperatoriamente).
3. TAC de tórax-abdomen-pelvis cada 3-6 meses.

Nivel de evidencia: IV-V

Grado de recomendación: C (Grupo de Consenso)

3.6 TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT), como tratamiento exclusivo, es capaz de erradicar algunos tumores rectales localizados. La efectividad de la RT en tumores mayores está limitada por la tolerancia de los tejidos normales, por la sensibilidad del tumor a la irradiación y por la diseminación microscópica más allá del tumor primario.

La RT y la quimioterapia (QT) pueden aumentar la supervivencia tras la cirugía radical. Sin embargo ni la RT ni la QT pueden garantizar la curación, no es posible identificar qué pacientes se beneficiarán personalmente y, por último, los tratamientos tienen un coste en afectación de la calidad de vida y toxicidad relacionada con su administración. Por ello, es necesaria la correcta indicación de los tratamientos.

- La RT debe ser prescrita, planificada y administrada de acuerdo al RD 1566/1998 de Garantía y Calidad en Radioterapia.
- Se considera esencial el conocimiento por parte del paciente de los beneficios y posibles complicaciones del tratamiento para que pueda optar al mismo de acuerdo con sus deseos y circunstancias personales.

JUSTIFICACIÓN

- Aumento del control locorregional. La recidiva local, además de ser traumática para los pacientes, es difícil y costosa de tratar con efectividad. El mejor control locorregional del tumor, aun sin aumento de la supervivencia, es un fin terapéutico en sí mismo. Hay evidencia inequívoca, obtenida de 27 estudios randomizados y dos metaanálisis, de que la RT adyuvante mejora el control local en pacientes operados con resecciones curativas de cáncer de recto. La estimación de la reducción de la recidiva local respecto a la cirugía exclusiva es de un 9 %.
- Mejora de la supervivencia. La evidencia, en la RT exclusiva, es menos convincente. Los metaanálisis no han demostrado aumento de la supervivencia global. El Swedish Rectal Trial, ha demostrado un beneficio convincente en la supervivencia, con una reducción del riesgo absoluto de mortalidad del 10 % a favor de la radioterapia preoperatoria, esta mayor supervivencia se contrapone con un aumento de la toxicidad tardía.

La evidencia es mayor en la mejora de la supervivencia global con la combinación de RT y QT.

- Aumento de la resecabilidad y conservación del esfínter. En estudios no controlados se ha documentado que el tratamiento combinado de QT y RT aumenta los porcentajes de respuestas completas y la resecabilidad en los tumores avanzados e inicialmente considerados irresecables.

En la conservación del esfínter, la evidencia deriva de ensayos clínicos no controlados en los que el uso de la RT sola o combinada con la QT, antes de la cirugía, en tumores del tercio inferior, permite su preservación en una proporción clínicamente relevante de pacientes sin incremento aparente de recidivas pélvicas. Existen datos preliminares de ensayos clínicos controlados coincidentes.

MODALIDADES DE LA RADIOTERAPIA

- **RT preoperatoria versus postoperatoria.** Solamente un estudio randomizado ha comparado directamente RT preoperatoria con la postoperatoria, con resultados favorables a la RT preoperatoria. Hay que mencionar que el estudio presentaba errores estadísticos junto con una pauta y la dosis alta de la RT postoperatoria no habitual en nuestro medio. La evidencia indirecta, de revisiones sistemáticas, sugiere que la RT puede ser más efectiva si

T1-4 N1-2 M1 RESECABLE

- Resección de la lesión rectal y de la metástasis con radioquimioterapia adyuvante, de acuerdo a la estadificación local y si la exéresis fue completa.
- QT seguida de cirugía, del recto y metástasis, con valoración de RT pélvica posterior.
- QT + RT y posterior cirugía del primario y de las metástasis.

T1-4 N1-2 M1 IRRESECABLE

- Resección del área rectal afecta.
- Colostomía.
- Stent.
- Laser.
- QT.
- QT+RT.

RECIDIVA LOCORREGIONAL

- Recidiva pélvica o anastomótica:
 - RT+QT preoperatoria (si no fue administrada previamente).
Resección, si fuera factible.

4

ANEXOS

- **ANEXO 1:** Pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer colorrectal
- **ANEXO 2:** Signos o síntomas que pueden sugerir la presencia de un cáncer colorrectal
- **ANEXO 3:** Estrategias de seguimiento de pacientes
- **ANEXO 4:** Algoritmo de decisión de la prueba de screening a realizar en el paciente en el que concurren factores de riesgo personales o familiares
- **ANEXO 5:** Hoja de derivación para la realización de la colonoscopia
- **ANEXO 6:** Programa de seguimiento para la enfermedad inflamatoria intestinal
- **ANEXO 7:** Datos de la intervención que tienen que figurar en el informe operatorio

ANEXO I: PACIENTES CON UN RIESGO AUMENTADO DE DESARROLLAR UN CÁNCER COLORRECTAL

GRUPOS DE ALTO RIESGO

1. Poliposis Colónica Familiar.
2. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP).
3. CCRHNP Tipo II y CCRHNP-like.
4. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución.

GRUPOS DE RIESGO ELEVADO

1. Pacientes con historia de adenomas colorrectales.
2. Pacientes con CCR resecado.
3. Pacientes con historia familiar de CCR:
 - Familiar tipo I: 2 familiares de primer grado afectados de CCR.
 - Familiar tipo II: 1 familiar de primer grado afectados de CCR < 50 años.
 - Familiar tipo III: 1 familiar de primer grado.

GRUPO DE RIESGO MEDIO

Las personas de más de 50 años sin otro factor de riesgo asociado.



ANEXO 3: ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES

Los **INDIVIDUOS < 50 AÑOS SIN FACTORES DE RIESGO ADICIONALES** presentan un riesgo de CCR bajo y no se consideran tributarios de intervenciones de cribado para esta neoplasia.

Los **INDIVIDUOS DE EDAD \geq 50 AÑOS SIN FACTORES DE RIESGO ADICIONALES** se consideran población de riesgo medio en relación con el CCR. En esta situación debe recomendarse el seguimiento mediante detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años.

Los **INDIVIDUOS CON FACTORES DE RIESGO PERSONAL Y/O FAMILIAR** para el desarrollo de CCR se consideran de riesgo elevado y son tributarios de programas de vigilancia específicos. Cuando en un determinado individuo coexistan ambos tipos de factores, la

8. Antecedentes personales de cáncer colorrectal.

Recomendaciones para los estadios 0-I (T1 NO M0):

- Anamnesis y exploración física cada 6 meses los 2 primeros años y cada 12 meses después.
- CEA cada 6 meses los 3 primeros años y cada 12 meses después.
- TAC de tórax-abdomen-pelvis cada 12 meses.
- Colonoscopia completa a los 3 años del tratamiento quirúrgico inicial; si normal o adenomas menores de 1 cm. y/o menos de 3 adenomas, cada 5 años. Si adenomas mayores o iguales a 1 cm. y/o más de 2 adenomas, repetir a los 3 años.

Recomendaciones para los estadios I (T2 NO M0) - III:

- Anamnesis y exploración física cada 3 meses los 2 primeros años; después, cada 6 meses los años 3º-5º; y cada 12 meses después.
- CEA cada 3 meses los 2 primeros años; después, cada 6 meses los años 3º-5º; y cada 12 meses después.
- TAC de tórax-abdomen-pelvis cada 12 meses.
- Colonoscopia completa a los 3 años del tratamiento quirúrgico inicial; si normal o adenomas menores de 1 cm. y/o menos de 3 adenomas, cada 5 años. Si adenomas mayores o iguales a 1 cm. y/o más de 2 adenoma, repetir a los 3 años.
- En los cánceres de recto tratados con cirugía curativa con o sin quimioterapia, pero sin radioterapia, realizar rectosigmoidoscopia cada 12 meses los 3 primeros años; después a los 2 años; y después, seguir la pauta relativa a la colonoscopia. En las ocasiones de coincidencia de indicación de rectosigmoidoscopia y colonoscopia, realizar esta última.

Recomendaciones para el estadio IV:

- Anamnesis y exploración física cada 3 meses.
- CEA cada 3 meses (si elevado preoperatoriamente).
- TAC de tórax-abdomen-pelvis cada 3-6 meses.

**ANEXO 4: ALGORITMO DE DECISIÓN
DE LA PRUEBA DE SCREENING A REALIZAR
EN EL PACIENTE EN EL QUE CONCURREN
FACTORES DE RIESGO PERSONALES
O FAMILIARES**



ANEXO 5: HOJA DE DERIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE LA COLONOSCOPIA

DOCUMENTO DERIVACIÓN PROBLEMAS COLORECTALES

Nombre _____ **Nº identificación:** _____

Sexo: Hombre ___ Mujer ___ **Edad:** _____

Médico remitente:

Derivación para valoración screening

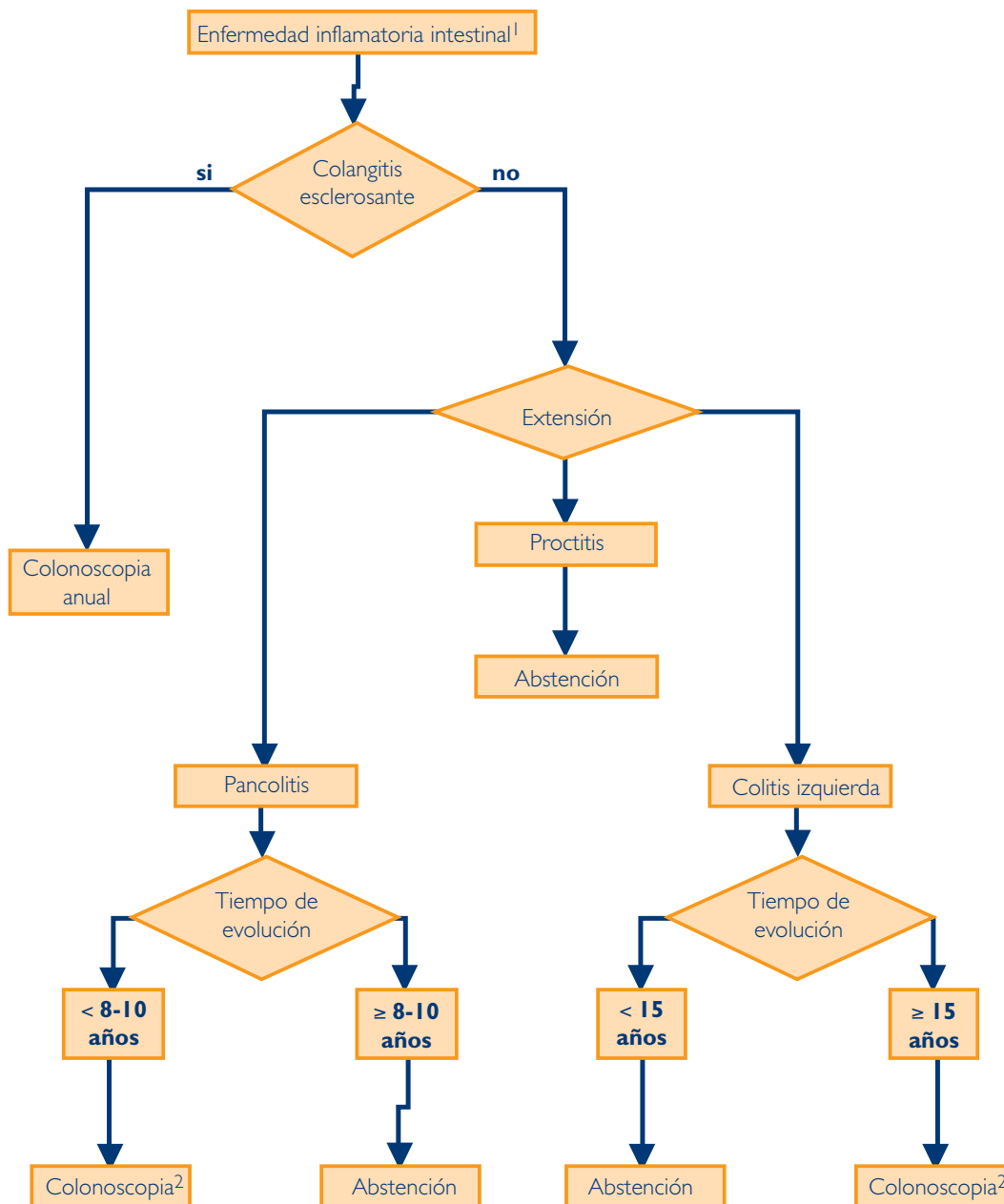
>=50 años

Antecedentes familiares

___ Poliposis cólica familiar y síndrow [(0)90 f Pol _____ Nº identificación: _____

ANEXO 6: PROGRAMA DE SEGUIMIENTO PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

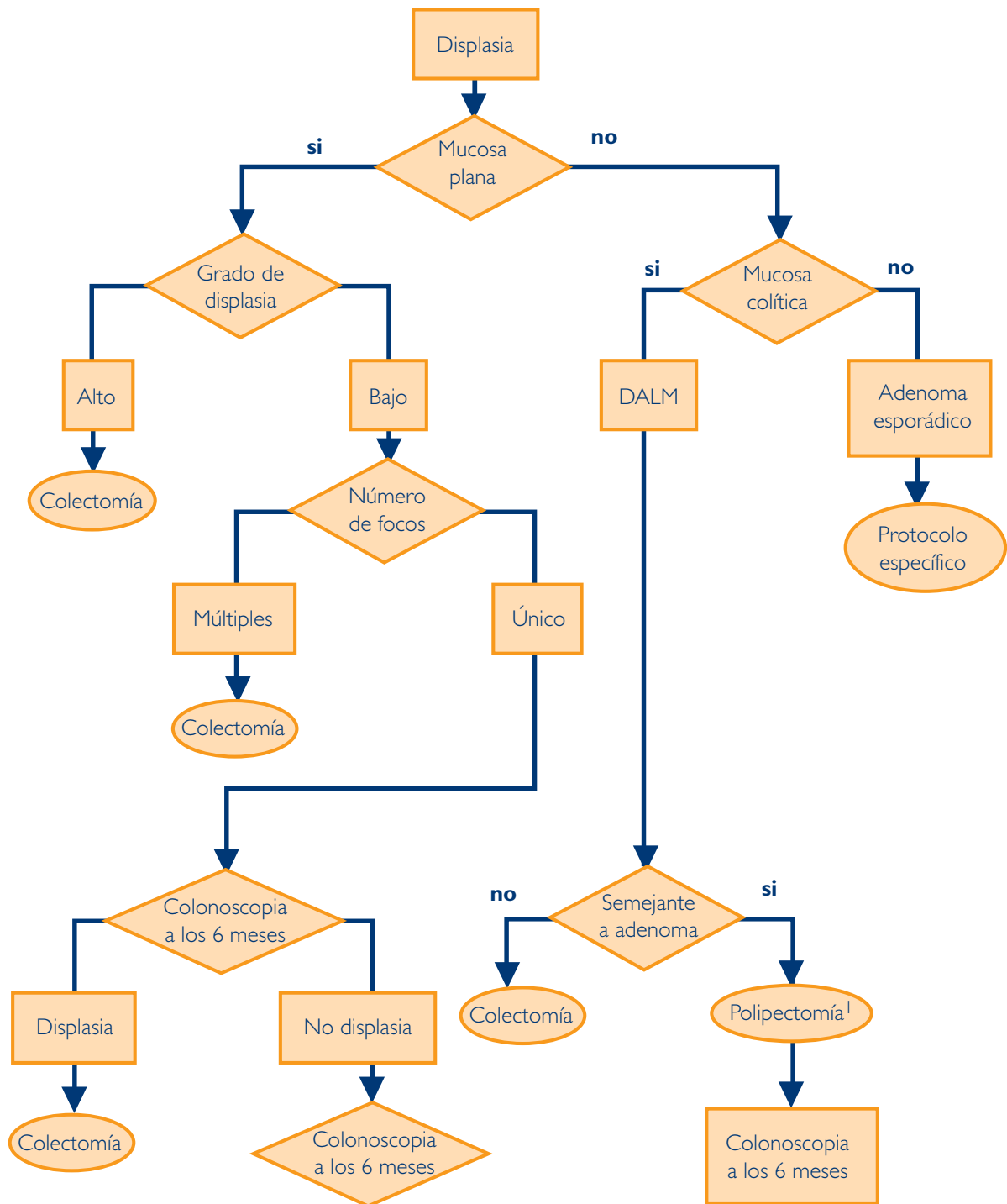
ESTRATEGIA DE VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



¹ Incluye colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn con afectación colónica.

² Se recomienda efectuar una colonoscopia cada 3 años durante la segunda década de evolución de la enfermedad, cada 2 años durante la tercera década y anual durante la cuarta década.

ACTITUD ANTE LA DETECCIÓN DE DISPLASIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



¹ Debe efectuarse toma de múltiples biopsias de la zona circundante a la lesión y a distancia con el fin de descartar otras áreas de displasia en mucosa plana.

ANEXO 7: DATOS DE LA INTERVENCIÓN QUE TIENEN QUE FIGURAR EN EL INFORME OPERATORIO

SCREENING Y EPIDEMIOLOGÍA

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre rectorragia. Manejo del paciente con rectorragia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2002. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 2
2. STELLON A.J., KENWRIGHT S.E. *Iron deficiency anaemia in general practice: presentations and investigations*. Br. J. Clin. Pract. 1997; 51: 78-80.
3. HELFAND M., MARTON K.I., ZIMMER-GEMBECK M.J., SOX H.C., JR. *History of visible rectal bleeding in a primary care population. Initial assessment and 10-year follow-up*. JAMA 1997; 277: 44-8.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Management of colorectal cancer; 2003*. En: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign67.pdf>.
5. WINAWER S., FLETCHER R., REX D., BOND J., BURT R., FERRUCCI J., ET AL. *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence*. Gastroenterology 2003; 124: 544-60.
6. MARZO M. *Diagnóstico rápido de cáncer. Cuadernos de gestión 2002*; 25-36.
7. *The NHS Plan. A plan for investment. A plan for reform*. Department of Health; 2000. En: <http://www.doh.gov.uk/nhsplan/nhsplan.pdf>.
8. CROSLAND A., JONES R. *Rectal bleeding: prevalence and consultation behaviour*. BMJ 1995; 311: 486-8.
9. MOR V., MASTERTON-ALLEN S., GOLDBERG R., GUADAGNOLI E, WOOL M.S. *Pre-diagnostic symptom recognition and help seeking among cancer patients*. J Community Health 1990; 15: 253-66.
10. HOLLIDAY H.W., HARDCASTLE J.D. *Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer*. Lancet 1979; 1: 309-11.
11. FERNANDEZ E., PORTA M., MALATS N., BELLOC J., GALLEN M. *Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract*. Dig. Dis. Sci. 2002; 47: 2434-40.
12. GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL. *Guía de práctica clínica*. Barcelona:Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4.
13. *Código Europeo Contra el Cáncer*. Madrid: AECC, 2003.
14. *Plan Integral de Cáncer*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Versión preliminar 19/12/2003.
15. <http://www.papps.org/recomendaciones/2001/cancer.pdf>
16. MARTÍNEZ J.A., SÁNCHEZ-SECO P. CÁNCER COLORRECTAL. En: *Martinez J.A., Alonso J.M., Alberte V.: Cáncer y Medicina de Familia*. Madrid: Fundación SEMERGEN, 2002; p.115-122.
17. RIPOLL M.A. *RIMCAN, 10 años: 1991-2001* (Informe RIMCAN 1991-2001). www.semgen.es/documentos
18. FERLAY J., BRAY .F, PISANI P., PARKIN D.M. *GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*, 1.0 ed. Lyon, IARC Press, 2001.

19.

34. ROSCH T. *The new TNM classification in gastroenterology*. Endoscopy 1998; 30:649
35. *Colon and rectum. Protocol applies to all invasive carcinoma of the colon and rectum. Carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix are excluded. Based on AJCC/UICC TNM Classification, sixth edition, January 2003*
36. COMPTON C.C. AUDISIO R.A., GERAGHTY J.G., LONGO W.E. EDIT: *Modern management of cancer of the rectum*. London: Springer, 2001
37. COMPTON C.C. *Colon and rectum. Protocol applies to all invasive carcinoma of the colon and rectum. Carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix are excluded. Based on AJCC/UICC TNM Classification, sixth edition, January 2003 (pag. 34)*
38. ORTIZ HURTADO H. EDIT: *Tratamiento del cáncer de colon*. Cir. Esp. (Número monográfico) 73, Enero 2003
39. PAPILLON J. BERLIN: Springer-Verlag, 1982.
40. CUMMINGS B., RIDER W., HARWOOD A., KEANE T., THOMAS G. *Radical external beam radiation*

51. RICH T.A., SKIBBER J.M., AJANI J.A., BUCHHOLZ D.J., CLEARY K.R., DUBROW R.A., ET AL. *Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32:1025-9.
52. TEPPER J.E., O'CONNELL M.J., PETRONI G.R. ET AL. *Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer : Initial results of intergroup U114*. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2030-2039.
53. MINSKY B.D. *Adjuvant therapy of rectal cancer*. *Semin. Oncol.* 1999; 26: 540-544.
54. FUCHS C.S., GIOVANNUCCI E.L., COLDITZ G.A., HUNTER D.J., SPEIZER F.E., WILLETT W.C. *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer*. *N. Engl. J. Med.* 1994 Dec. 22; 331(25): 1669-74.
55. *Cancer genetics services in Scotland: guidance to support the implementation of genetic services for breast, ovarian and colorectal cancer predisposition* Scottish Cancer Group. *Cancer Genetics Sub-Group*. Edinburgh: The Scottish Executive, 2001. (cited 3 Jul 2002). Available from url. <http://www.show>.
56. KUNE G.A., KUNE S., WATSON L.F. *The role of heredity in the etiology of large bowel cancer: data from the Melbourne Colorectal Cancer Study*. *World J. Surg.* 1989 Jan-Feb; 13(1): 124-9; discussion 129-31.
57. WINAWER S., FLETCHER R., REX D., BOND J., BURT R., FERRUCCI J., GANIATS T., LEVIN T., WOOLF S., JOHNSON D., KIRK L., LITIN S., SIMMANG C. *Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence*. *Gastrointestinal Consortium Panel*. *Gastroenterology*. 2003 Feb.; 124(2): 544-60.
58. GUILLEM J.G., FORDE K.A., TREAT M.R., NEUGUT A.I., O'TOOLE K.M. DIAMOND B.E. *Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study*. *Dis Colon. Rectum.* 1992 Jun.; 35(6): 523-9.
69. BREWER D.A., FUNG C.L., CHAPUIS P.H., BOKEY E.L. *Should relatives of patients with colorectal cancer be screened? A critical review of the literature*. *Dis Colon Rectum.* 1994 Dec; 37(12): 1328-38.
60. DOWLING D.J., ST. JOHN D.J., MACRAE F.A., HOPPER J.L. *Yield from colonoscopic screening in people with a strong family history of common colorectal cancer*. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Aug.; 15(8): 939-44.
61. PELTOMAKI P., VASEN H. AND JASS J.R. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. In: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* (edited by Hamilton S R and Aaltonen L A). Lyon: IARC Press; 2000: 126-129.
62. VASEN H.F., MECKLIN J.P., KHAN P.M., LYNCH H.T. *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)*. *Dis Colon Rectum.* 1991 May; 34(5): 424-5.
63. VASEN H.F., WATSON P., MECKLIN J.P., LYNCH H.T. *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC*. *Gastroenterology* 1999 Jun; 116(6):1453-6.
64. RODRIGUEZ-BIGAS M.A., BOLAND C.R., HAMILTON S.R., HENSON D.E., JASS J.R., KHAN P.M., LYNCH H., PERUCHO M., SMYRK T., SOBIN L., SRIVASTAVA S. *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines*. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Dec. 3;89(23):1758-62.

65. WIJNEN J.T., VASEN H.F., KHAN P.M., ZWINDERMAN A.H., VAN DER KLIFT H., MULDER A., TOPS C., MOLLER P., FODDE R. *Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer.* N. Engl. J. Med. 1998 Aug. 20;339(8):511-8.
66. CRAVO M.L., FIDALGO P.O., LAGE P.A., ALBUQUERQUE C.M., CHAVES

80. WIEAND H., SMITH R., COLANGELO L., BEGOVIC M., WOLMARK N. *Adjuvant therapy in carcinoma of the colon: 10 year results of NSABP protocol C-01*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001;20:138 a.
81. LAURIE J.A., MOERTEL C.G., FLEMING T.R., ET AL. *Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil*. J. Clin. Oncol. 1989; 7(10):1447-1456.
82. MOERTEL C.G., FLEMING T.R., MACDONALD J.S., ET AL. *Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma*. N. Engl. J. Med. 1990;322:352-358.
83. MOERTEL C.G., FLEMING T.R., MACDONALD J.S., ET AL. *Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report*. Ann Med 1995;122:321-326.
84. NIH Consensus Conference: *adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer*. JAMA 1990; 264:1444-1450.
85. ZOETMULDER FAN., TAAL B.G., VAN TINTEREN H. *Adjuvant 5FU plus levamisole improves survival in stage II and III colonic cancer, but not in rectal cancer. Interim analysis of the Netherlands adjuvant colorectal ca(NACCP)*. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18:266 a (A1021)
86. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Trials (IMPACT) investigators. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in colon cancer*. Lancet 1995; 345:939-944
87. FRANCINI G., PETRIOLI R., LORENZINI L., ET AL. *Folic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer*. Gastroenterology 1994; 106:899-906.
88. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators*. J. Clin. Oncol. 1999;17: 1356-63, 1999.
89. O'CONNELL M.J., MAILLIARD J.A., KAHN M.J., ET AL. *Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer*

95. QUASAR COLLABORATIVE GROUP. *Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial.* Lancet 2000; 355:1588-1596.
96. WOLMARK N., BRYANT J., SMITH R., ET AL. *Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-05.* J. Natl. Clin. Inst. 1998; 90: 1810-1816.
97. MAMOUNAS E., WIEAND S., WOLMARK N., ET AL.: *Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04).* J. Clin. Oncol. 1999;17: 1349-55.
98. POPLIN E., BENEDETTI J., ESTES N., ET AL. *Phase III randomized trial of bolus 5-FU/leucovorin/levamisole versus 5-FU continuous infusion/levamisole as adjuvant therapy for high risk colon cancer (SWOG 9415/INT-0153).* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000;19:240 a (A931).
99. SAINI A., CUNNINGHAM D., NORMAN A.R., ET AL. *Multicentre randomized trial of protracted venous infusion 5-FU compared to 5-FU/folinic acid as adjuvant therapy for colorectal cancer.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000;19:240 a (A928).
100. ATANABE M., NOSHIDA O., KUNII Y., ET AL. *Clinical controlled trial on the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer. Results from Cooperative project no. 15 group of the Japanese foundation for multidisciplinary treatment of cancer.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; 19:310a (1224).
101. IWAMOTO K., KUNII Y., YOKOTA T., ET AL. *Multicentre randomized trial of adjuvant therapy: adding 5FU and MMC venous infusion was different effect to colon and rectal patients received 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil (HCFU) administration.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001; 20:113b
102. KAMEYAMA M., IMAOKA S., KIKKAWA N., ET AL. *Adjuvant chemotherapy with dipyrindamole and 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil (HCFU) in colorectal cancer patients (Multi-institutional trial).* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000;19:312 a (A1232).
103. SAKAMOTO J., HAMADA C., YASUTOMI M., ET AL. *Adjuvant therapy with oral fluorinated pyrimidines after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001;20: 147 a (A583).
104. REITHMÜLLER G., SCHNEIDER-GÄDICKE E., SCHLIMOK G., ET AL. *Randomized trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma.* Lancet 1994;343:1177-1783.
105. REITHMÜLLER G., HOLZ E., SCHLIMOK G., ET AL. *Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial.* J. Clin. Oncol. 1998;16:1788-1794.
106. PUNT C.J., NAGY A., DOUILLARD J. ET AL. *Edrecolomab alone or in combination with 5-fluorouracil based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a phase III study.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001;20: 123 a (A487).
107. DENCAUSE Y., HARTUNG G., STURM J., POST S., QUEISSER W. *Prospective randomized study of adjuvant therapy with Edrecolomab (Panorex) of stage II colon cancer. Interim analysis.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001;20: 112 b (A2198).

108. HOOVER H.C., BRANDHORST J.S., PETERS L.C., ET AL. *Adjuvant active immunotherapy for human colorectal cancer: 6,5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial.* J. Clin. Oncol. 1993;11:390-399.
109. VERMORKEN J.B., CLAESSEN A.M.E., TINTEREN H., ET AL. *Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial.* Lancet 1999;353:345-350.
110. TAYLOR I., MACHIN D., MULLEE M., ET AL. *A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer.* Br. J. Surg. 1985; 72: 359-63, 1985.
111. FIELDING L.P., HITTINGER R., GRACE R.H., ET AL. *Randomised controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal-vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma.* Lancet 1992; 340 : 502-6.
112. ROUGIER P., NORDLINGER B. *Large scale trial for adjuvant treatment in high risk resected colorectal cancers. Rationale to test the combination of loco-regional and systemic chemotherapy and to compare I-leucovorin + 5-FU to levamisole + 5-FU.* Ann Oncol 1993;4 (Suppl 2): 21-8, 1993.
113. ROUGIER P., SAHMOUD T., NITTI D., ET AL. *Adjuvant portal-vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer: a randomised trial.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, the Gruppo Interdisciplinare Valutazione Interventi in Oncologia, and the Japanese Foundation for Cancer Research. Lancet 1998; 351: 1677-81.
114. PIEDBOIS .P, BUYSE M., GRAY R., ET AL. *Portal vein infusion is an effective adjuvant treatment for patients with colorectal cancer.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995;14: 192(A 444).
115. BROWN M.L., NAYFIELD S.G., SHIBLEY L.M. *Adjuvant therapy for stage III colon cancer: economics*

- 123.** THOMAS PR., LINDBLAD A.S. *Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience.* Radiother. Oncol. 1988;13 (4): 245-52.
- 124.** KROOK J.E., MOERTEL C.G., GUNDERSON L.L., ET AL. *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma.* N. Engl. J. Med. 1991;324 (11): 709-15.
- 125.** FISHER B., WOLMARK N., ROCKETTE H., ET AL. *Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01.* J. Natl. Cancer Inst. 1988;80: 21-9.
- 126.** *Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum.* Gastrointestinal Tumor Study Group. J. Clin. Oncol. 1992;10: 549-57.
- 127.** O'CONNELL M.J., MARTENSON J.A., WIEAND H.S., 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.
- 128.** *NIH Consensus Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer.* JAMA 1990;264:1444-1450.
- 129.** WOLMARK N., WIEAND H.S., HYAMS D.M., 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 Instl 2000; 92: 388-96.
- 130.** TEPPER J.E., 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.
- 131.** KAPITEIJN E., MARIJNEN C.A., NAGTEGAAL I.D., ET AL. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.* N. Engl. J. Med. 2001;345: 638-46.
- 132.** ZOETMULDER FAN., TAAL B.G., VAN TINTEREN H. *Adjuvant 5FU plus levamisol improves survival in stage II and III colonic cancer, but not in rectal cancer. Interim analysis of the Netherlands adjuvant colorectal ca(NACCP).* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18:266 a (A1021)
- 133.** SAINI A., CUNNINGHAM D., NORMAN A.R., ET AL. *Multicentre randomized trial of protracted venous infusion 5-FU compared to 5-FU/folinic acid as adjuvant therapy for colorectal cancer.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000; 19:240 a (A928).
- 134.** BOULIS_WASSIF S., GERARD A., LOYGUE J., ET AL. *Final results of a randomized Trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with fluorouracil followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cooperative Group.* Cancer 1984;53:1811-1818.
- 135.** Dencause Y., Hartung G., Sturm J, Post S, Queisser W. *Prospective randomized study of adjuvant therapy with Edrecolomab (Panorex) of stage II colon cancer. Interim analysis.* Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20: 112 b (A2198).
- 136.** FRANCOIS .Y, NEMOZ C.J., BAULIEUX J., ET AL. *Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial.* J. Clin. Oncol. 1999;17: 2396.
- 137.** SMALLEY S. R., SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP. *Phase III Randomized Study of Three Different Regimens Containing Fluorouracil in Patients With Stage II or III Rectal Cancer, SWOG-9304, Clinical trial, Closed.*

- I38.** BOSSET J.F., EORTC RADIOTHERAPY GROUP. *Phase III Randomized Study of Preoperative Radiotherapy With or Without Fluorouracil (5-FU) Combined With Leucovorin Calcium (CF) and/or Postoperative 5-FU/CF in Patients With Resectable Adenocarcinoma of the Rectum, EORTC-22921, Clinical trial, Closed.*
- I39.** HYAMS D.M., MAMOUNAS E.P., PETRELLI N., ET AL. *A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. Dis Colon Rectum 1997;40: 131-9.*
- I40.** SAUER R., FIETKAU R., MARTUS P., ET AL. *Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer--first results of the German multicenter phase III trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000;48(suppl 119): #17.*

CÁNCER DE COLON-RECTO AVANZADO

- I41.** SCHEITHAUER W., KORNEK G.V., SEBESTA C. DEPISCH D. *Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. Br. Med. J. 1993;306:752-755.*
- I42.** NORDIC GASTROINTESTINAL TUMOR ADJUVANT THERAPY GROUP. *Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J. Clin. Oncol. 1992; 10:904-911.*
- I43.** COLORECTAL CANCER COLLABORATIVE GROUP. *Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 2000;321:531-535.*
- I44.** *Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet 2000; 356:373-378.*
- I45.** THIRION P., WOLMARK N., HADDAD E., ET AL. *Survival impact of chemotherapy in patients with colorectal metastases confined to the liver: a reanalysis of 1458 non-operable patients randomized in 22 trials and 4 meta-analyses. Ann. Oncol. 1999; 10:1317-1320.*
- I46.** *Advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. J. Clin. Oncol. 1992; 10:896-903.*
- I47.** *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 960-9.*
- I48.** META-ANALYSIS GROUP IN CANCER. *Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 1998;16 (1): 301-8.*
- I49.** *Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group In Cancer. J. Clin. Oncol. 1998;16: 3537-41.*
- I50.** VAN CUTSEM E., TWELVES C., CASSIDY J., ET AL. *for the Xeloda Colorectal Cancer Study Group Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. J. Clin. Oncol. 2001; 19:4097-4106.*

- 151.** HOFF P.M., ANSARI R., BATIST G., ET AL. *Comparison of Oral Capecitabine Versus In-travenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study.* J. Clin. Oncol. 2001; 19:2282-2292.
- 152.** DOUILLARD J.Y., HOFF P.M., SKILLINGS J.R., ET AL. *Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer.* J. Clin. Oncol. 2002;20:3605-3616.
- 153.** VAN CUTSEM E., CUNNINGHAM D., MAROUN J., CERVANTES A., GLIMELIUS B. *Raltitrexed: current clinical status and future directions.* Ann. Oncol. 2002;13:513-522.
- 154.** DOUILLARD J.Y., CUNNINGHAM D., ROTH A.D., ET AL. *Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial.* Lancet 2000;355:1041-1047.
- 155.** SALTZ L.B., COX J.V., BLANKE C., ET AL. *Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group.* N. Engl. J. Med. 2000;343: 905-14.
- 156.** GIACCHETTI S., PERPOINT B., ZIDANI R., ET AL. *Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer.* J. Clin. Oncol. 2000;18: 136-47.
- 157.** GRAMONT A., FIGER A., SEYMOUR M., ET AL. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.* J. Clin. Oncol. 2000; 18:2938-2947.
- 158.** ROUGIER P., VAN CUTSEM E., BAJETTA E., ET AL. *Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.* Lancet 1998; 352: 1407-12.
- 159.** CUNNINGHAM D., PYRHÄNEN S., JAMES R.D., ET AL. *Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer.* Lancet 1998;352: 1413-8.
- 160.** ALLEGRA C.J., PAIK S., PARR A., ET AL. *Prognostic value of thymidylate synthase (TS), Ki-67 and p-53 in patients with Dukes B and C colon cancer.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001;20: 124 a (A491).
- 161.** SHIROTA Y., BRABENDER J., STOEHLMACHER J., ET AL. *ERCC 1 and TS expression levels predict survival in patients with advanced colorectal carcinoma under 5-FU/Oxaliplatin treatment.* Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2001; 20 129 a (A513).

METÁSTASIS HEPÁTICAS

- 162.** FONG Y., COHEN A.M., FORTNER J.G., ET AL. *Liver resection for colorectal metastases.* J. Clin. Oncol. 1997; 15 12 0 0 196TD 0 Tc (F)Tj 9 0 0 9 149.99 625.31R9(199p(F)22A2r.)-226.8(20275FI
F6 1 01 9 152TD 0.1632 Tw [12 0 0 12 224TD 0.0048 Tcm.

SEGUIMIENTO

167. BAST R.C., RAVDIN P., HAYES D.F., ET AL. *2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.* J. Clin. Oncol. 2001; 19:1865-1878.
168. AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. *Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer.* J. Clin. Oncol. 1996; 14:2843-2877.
169. DESCH C.E. BENSON III A.B., SMITH T.J., ET AL. *Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by th American Society of Clinical Oncology.* J. Clin. Oncol. 1999; 17:1312-1321.
170. BC

