Resolución Directoral

Nº 061-2015-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 15 de Mayo del año 2015.

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 003348-2015, que contiene el Acta de Reunión para la Aprobación de Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, de fecha 12 de marzo del 2015 el Informe N° 081-2015- GRLL-GGR-GRSS-IREN/NORTE-DCC-S-NORM, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE, mediante el cual se alcanza y solicita la aprobación de las **"VEINTICUATRO GUIAS DE PRACTICA CLINICA DE MEDICINA ONCOLOGICA "**, y:

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y

difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológica a nivel Macro Región Nor- Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, el Departamento de Control del Cáncer, a través del Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos, mediante Informe Nº 081-2015-GRLL-GGR-GRSS-IRENNORTE-DCC-S/NORM, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica: Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva, Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico; Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2: Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon; Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple; Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno; Guías de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda; Guía Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago, Guía Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino; Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal; Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda; Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico; Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS): correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;

Que, según el Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN, la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicio Oncológico del INEN, concluye que el IREN Norte, al establecerse como Instituto Hermano del INEN, estaría en la facultad de adoptar las Guías de Práctica Clínica Institucional.

Que, mediante Acta de Reunión de fecha 12 de Marzo del 2015, se acuerda aprobar con Resolución Directoral del IREN Norte las 24 guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Así mismo, cabe señalar que la difusión de las Guías de Práctica Clínica será notificada mediante archivo magnético, en cumplimiento a lo señalado en el numeral 4.1.1 del Artículo 4º del Decreto Supremo Nº 009-2009-MIMAN, sobre Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: APROBAR, Las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica:

1. Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva,
2. Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico;
3. Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello;
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular;
5. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas;
6. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario;
7. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2:
8. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon;
9. Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas;
10. Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple;
11. Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno;
12. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda;
13. Guía de Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional;
14. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta;
15. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama;
16. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago,
17. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino;
18. Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal;
19. Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria;
20. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda;
21. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda;
22. Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos;
23. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico;
24. Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS):

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad y Control del Servicio Oncológico- Departamento de Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
ETA
LMLM

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Mario Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE "Dr. Luis Pinillos Ganoza"

Distribución:

Departamento de Cirugía Especializada.	(01)
Departamento de AER y SAD	(01)
Dpto. de Control del Cáncer	(01)
Dpto. de Atención medico Especializada.	(01)
Dpto. de Enfermería	(01)
Servicio de Normatividad	(01)
Unidad de Informática	(01)
Oficina de Asesoría Legal	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE CANCER DE COLON

TRUJILLO-PERU

2015

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. EDUARDO TORRES ARMAS
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE COLÓN

I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1. NOMBRE CANCER DE COLÓN

1.2. CÓDIGO CIE-10

C18 TUMOR MALIGNO DEL COLÓN

C18.0 Tumor maligno del ciego
C18.1 Tumor maligno del apéndice
C18.2 Tumor maligno del colon ascendente
C18.3 Tumor maligno del ángulo hepático
C18.4 Tumor maligno del colon transverso
C18.5 Tumor maligno del ángulo esplénico
C18.6 Tumor maligno del colon descendente
C18.7 Tumor maligno del colon sigmoides
C18.8 Lesión de sitios contiguos del colon
C18.9 Tumor maligno del colon, parte no especificada
C19.X Tumor maligno de la unión recto sigmoidea

II. DEFINICIÓN

2.1. DEFINICIÓN

Tumor epitelial del colon o recto.
La presencia dispersa de Células de Paneth, células neuroendocrinas o pequeños focos de diferenciación de células escamosas es compatible con el diagnóstico de adenocarcinoma.

2.2. ETIOLOGÍA

Hereditarios (5-10% de los casos): Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de colon en los EEUU están asociados a una historia familiar o parientes en primer grado diagnosticados con adenoma o carcinoma invasivo colo-rectal, poliposis familiar colónica, cáncer colo-rectal hereditario no poliposico.

Dieta: alta ingesta de carnes rojas, grasas animales, alimentos procesados y baja ingesta de fibra,

Hábitos nocivos: Tabaquismo.

Comorbilidades: Pólipos intestinales (adenoma velloso, poliposis colónica no hereditaria), enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), obesidad, sedentarismo, síndrome metabólico (presión arterial alta, aumento de la circunferencia de la cintura, hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, colesterol o diabetes/hiperglicemia)

Factores protectores: Consumo de aspirina en pacientes con poliposis colónica familiar, pólipos adenomatosos esporádicos, el uso de estrógeno más progesterona post-menopáusico.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

Los tumores colorectales se presentan con un amplio espectro de neoplasias, que van desde crecimientos benignos a cáncer invasivo y son predominantemente tumores epiteliales derivados de adenomas.

Los patólogos han clasificado las lesiones en los tres grupos siguientes :

- Pólipos no neoplásicas (hiperplasicos, juveniles, hamartomatosos, (inflamatorios y linfoides), que generalmente no han sido considerados como los precursores de cáncer.
- Pólipos neoplásicos (pólipos adenomatosos y adenomas).
- Las neoplasias.

Mayor riesgo cáncer colo-rectal en algunas familias con múltiples miembros afectados de poliposis juvenil, síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis hiperplásica.

El adenoma puede reflejar una tendencia innata o adquirida del colon para formar tumores. Los adenomas son la lesión precursora primaria del cáncer de colon.

La transición de epitelio normal a adenoma y carcinoma está condicionada por una serie de eventos moleculares, ocurren entre 5 a 7 eventos moleculares en esta evolución de epitelio normal a neoplásico.

Esto eventos ocurren en dos direcciones:

- Inestabilidad cromosómica
- Fenotipo metilador de las islas CpG (CIMP) una proporción de estos tienen inestabilidad de microsatelite

Las principales alteraciones moleculares involucran alteraciones en el número de cromosomas: aneuploidia y perdidas de material genético principalmente a nivel del cromosoma 5q, gen APC; cromosoma 18q, gen DCC/MADH2/MADH4 y cromosoma 17p gen TP53.

El evento más temprano en el desarrollo del cáncer colo-rectal es la pérdida del gen APC que conjuntamente con el daño de los genes reparadores del ADN incrementan el riesgo del desarrollo de cáncer.
La velocidad de transformación de adenoma a carcinoma es variable dependiente de los genes involucrados; es más rápida en aquellos con inestabilidad de microsatelite.

2.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

Enfermedad a predominio masculino, la incidencia aumenta con la edad, generalmente a partir de los 55 años en pacientes sin factores hereditarios con un pico de entre los 60 y 75 años (el 70% de los pacientes es mayor de 65 años).

- **EEUU** 1999-2005

Incidencia:
Hombres: 43.8 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 34.3 x 100 000 habitantes/año

Tasa de Mortalidad:
Hombres: 19.5 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 14.1 x 100 000 habitantes/año

Edad Mediana:
70 años

PERU

- **Lima metropolitana 1994-1997**

Incidencia:
Hombres: 4.24 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 5.22 x 100 000 habitantes/año

Mortalidad:
Hombres 2.50 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 3.07 x 100 000 habitantes/año

- **Arequipa 2002-2003 (TC)**

Incidencia:
Hombres: 3.88 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 2.54 x 100 000 habitantes/año

Mortalidad:
Hombres: 1.29 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 1.40 x 100 000 habitantes/año

- **Trujillo 1996-2002(TC)**

Incidencia:
Hombres: 3.80 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 3.20 x 100 000 habitantes/año

Mortalidad:
Hombres: 2.40 x 100 000 habitantes/año
Mujeres: 2.42 x 100 000 habitantes/año

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

3.1. MEDIO AMBIENTE

Cerca de un 75% de todos los nuevos casos de cáncer colo-rectal se presenta en personas en las que no se conocen factores de riesgo distintos a la edad.

3.2. ESTILOS DE VIDA

DIETA

Una dieta alta en grasas, así como una dieta baja en fibra y ácido fólico, pueden desempeñar una función en la manifestación del cáncer colo-rectal.
Existe evidencia que la alta ingesta de carnes rojas incrementa el riesgo del cáncer colo-rectal es la denominada dieta "occidental".
La dieta "occidental" es aquella que incluye niveles altos de carnes rojas o procesadas, dulces y postres, papas fritas y granos refinados, mientras que la dieta "prudente" consiste de comer mayores cantidades de frutas, vegetales, legumbres, pescado, aves y granos integrales.

OBESIDAD

La obesidad parece influir en la manifestación de pólipos y su progresión a la malignidad. La razón de esta relación entre la obesidad y el cáncer de colon es aún desconocida; sin embargo, algunos investigadores tienen la teoría de que los niveles elevados de insulina pueden ser un factor condicionante.

TABACO

Hábito de fumar: El uso combinado de alcohol y tabaco se ha ligado al riesgo de manifestar cáncer colo-rectal. El riesgo de morir por cáncer colo-rectal fue mayor entre aquellos que fumaron durante 20 años o más.

3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO)

El espectro de la susceptibilidad genética es amplio, que van desde los síndromes de herencia dominante autosómica bien definidos con conocidas mutaciones genéticas germinales a la agregación familiar mal definida.
Las enfermedades se dividen tradicionalmente en síndromes de poliposis caracterizados por un gran número de pólipos y síndromes no asociado a poliposis, con un pequeño número de pólipos o ausencia de ellos.

- Poliposis adenomatosa
- Síndrome de Li-Fraumeni
- Síndrome de poliposis juvenil
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Síndrome de Cowden

Las condiciones de poliposis representan menos del 1% de los casos de cáncer colo-rectal, su diagnóstico es importante debido a las diferentes condiciones de riesgo, las estrategias de manejo y los riesgos de los familiares

Póliposis adenomatosa

- Poliposis familiar adenomatosa (FAP)
- Poliposis familiar adenomatosa atenuada (AFAP)
- Poliposis asociada a MutY human homolog (MUTYH)

Póliposis Hamartomatosa

- Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)

- Síndrome de poliposis juvenil (JPS)
  Síndrome de Cowden (CS)

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SINTOMAS

- Generalmente es asintomático hasta que el tumor cause una obstrucción intestinal parcial o total.
- Dolor abdominal tipo cólico.
- Cambios en el hábito intestinal (constipación, diarrea o su alternancia).
- Sangrado intestinal (microscópico o macroscópico).
- Distensión abdominal.
- Síntomas constitucionales: astenia, pérdida de peso, lasitud (debido a la anemia).
- Ictericia o hepatomegalia (en metástasis hepática).
- Masa abdominal palpable o distensión localizada.

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

Los grupos que tienen incidencia alta de cáncer colo-rectal incluyen aquellos con afecciones hereditarias. Representan del 10 al 15% de los casos de cáncer colo-rectal. Estos grupos son los siguientes:

- Poliposis familiar.
- Cáncer de colon sin poliposis hereditarios (CCNPH) o las variantes I y II del síndrome de Lynch.
- Antecedentes personales de colitis ulcerosa o colitis de Crohn.
- Las afecciones más comunes con aumento de riesgo son las siguientes:
  - ❖ Antecedentes personales de cáncer colo-rectal o adenomas.
  - ❖ Antecedentes de cáncer colo-rectal o adenomas en parientes de primer grado.
  - ❖ Antecedentes personales de cáncer de mama, endometrio u ovario.

V. DIAGNÓSTICO

5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cáncer de colon requiere de una biopsia quirúrgica.

En el estómago pueden desarrollarse diferentes tipos histológicos de neoplasias, las más frecuentes se muestran en la tabla.

- Adenocarcinoma (>90% de casos)
- Adenocarcinoma in situ
- Carcinoma Medular
- Carcinoma Mucinoso (tipo coloide)
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma epidermiode
- Carcinoma Adenoescamoso

- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma NOS
- OTROS (Sarcoma de Kaposi, tumores carcinoides, GIST, Linfomas)

El diagnóstico patológico debe hacerse de acuerdo a la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

CLASIFICACION DE LOS TUMORES DEL COLON Y RECTO DE LA OMS

TUMORES EPITELIALES	ICD-O
Adenoma	
Tubular	8140/0
Velloso	8211/0
Túbulo velloso	8261/0
Aserrado	8263/0
Neoplasia intra-epitelial (displasia) asociada con enfermedad inflamatoria crónica	8213/0
Neoplasia intra-epitelial de bajo grado	
Neoplasia intra-epitelial de alto grado	
Carcinoma	
Adenocarcinoma	8140/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
Carcinoma de células en anillo de sello	8490/3
Carcinoma de células pequeñas	8041/3
Carcinoma de células escamosas	8070/3
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma medular	8510/3
Carcinoma indiferenciado	8020/3

5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con las lesiones reactivas:

- Pólipos inflamatorios
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal
- Colitis ulcerativa
- Enfermedad de Crohn

VI. EXÁMENES AUXILIARES

6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

Análisis de sangre: hemograma completo con conteo plaquetario, perfil de coagulación, bioquímica hepática y renal, CEA.

6.2. IMÁGENES

Tomografía de tórax, abdomen y pelvis (también podría ser Rx tórax y ecografía hepática).
RMN puede ser útil para evaluar los casos localmente avanzados.

PET-CT y/o inmunoscintigrafía no son de rutina y no reemplazan a las tomografías.

6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Colonoscopía o proctosigmoidoscopía, enema de doble contraste (aire-bario) si no hay evidencia de obstrucción o perforación intestinal).

Revisión del material de patología.

GEN KRAS
Determinación del estatus mutacional del codón 12 y 13 del exón 2 del gen KRAS en un laboratorio certificado para el desarrollo de pruebas de biología molecular. No existe una metodología específica recomendada, puede realizarse por FISH, secuenciamiento o PCR en tiempo real. La prueba se puede realizar en tejido parafinado, tanto en el primario como en la metástasis.

GEN BRAF
Evaluación del estado mutacional del gen BRAF, los pacientes que presentan la mutación V600E BRAF tienen un mal pronóstico, hay información que sugiere poco sensibilidad a la terapia anti-EGFR con la presencia de la mutación V600E BRAF.

PRUEBAS DE MSI
Se recomienda que la evaluación de las proteínas de la maquinaria de reparación por recombinación del ADN deba realizarse en los pacientes menores de 50 años por la probabilidad de presencia de Síndrome de Lynch.
La evaluación de MSI debe realizarse en todos los pacientes con EC II, ya que estos tienen buen pronóstico y no se benefician de terapia con 5FU

En mujeres puede considerarse el descarte de cáncer de mama, ovario o endometrio sincrónico.

PRUEBAS DE PLATORMAS MULTIGENES
Onco-type DX colon evalúa la presencia de 7 genes de alto riesgo de recurrencia y 5 genes de referencia como plataforma para clasificar en grupo de pronóstico: bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia. La validación clínica en pacientes con cáncer de colon EC II y III de los estudios: QUASAR y del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-07 demostró que las puntuaciones son pronosticas para recurrencia, sobrevivencia libre de enfermedad y supervivencia total pero no predictivas para el beneficio de tratamiento adyuvante.

Otras plataformas disponibles son ColoPrint y ColDx.

Todas estas plataformas nos informan sobre el riesgo de recurrencia, no existe evidencia acerca del valor predictivo de las mismas sobre el beneficio del tratamiento adyuvante, no se recomienda su uso en la práctica clínica diaria de manera rutinaria.

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1. ESTRATIFICACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS

Las decisiones sobre el tratamiento se deben tomar como referencia a la clasificación TNM. Debe evitarse el uso del sistema de Dukes o el esquema de clasificación Astler-Coller modificado.

SISTEMA DE ESTADIAJE AJCC - TNM 2009 (7ma edición)	
Tumor Primario (T)	
TX	Tumor primario no se puede evaluar.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: células neoplásicas intraepiteliales o que invaden la lámina propia.
T1	Tumor invade la submucosa.
T2	Tumor invade la muscular propia.
T3	Tumor invade a través de la muscular propia los tejido pericolorectales.
T4a	Tumor penetra hasta la superficie del peritoneo visceral.
T4b	Tumor invade directamente o se encuentra adherido a otros órganos o estructuras.
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	
NX	Ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
N0	No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios regionales
N1a	Metástasis en 1 ganglio regional
N1b	Metástasis en 2-3 **ganglios** regionales
N1c	Depósito tumoral en la subserosa, mesenterio o tejidos perirectales o pericólicos no cubierto por peritoneo sin metástasis ganglionar regional.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios regionales
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios regionales
N2b	Metástasis en ≥ 7 ganglios regionales
Metástasis Distante (M)	
M0	Metástasis distante
M1	No hay metástasis distante
M1a	Metástasis confinada a un órgano o localización (ej.: pulmón, hígado, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis en más de un órgano/localización o en el peritoneo.

GRADO HISTOLÓGICO

GX: El grado no puede ser evaluado
G1: Tumor bien diferenciado
G2: Tumor moderadamente diferenciado
G3: Tumor pobremente diferenciado
G4: Indiferenciado

ESTADIO ANATÓMICO/ GRUPOS PRONÓSTICOS

ESTADIO	T	N	M	DUKES	MAC
0	Tis	N0	M0	---	---
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualq T	Cualq N	M1a	---	---
IVB	Cualq T	Cualq N	M1b	---	---

7.2. PRINCIPIOS DE CIRUGÍA

COLECTOMÍA
Margen quirúrgico recomendado: 5cm.

LINFADENECTOMÍA:
- Los ganglios linfáticos deben ser identificados desde su origen o de los vasos que lo alimentan para el examen patológico.
- Los ganglios linfáticos sospechosos que estén fuera del campo de resección deben ser biopsiados o removidos.
- Si quedan ganglios linfáticos positivos se trata de una resección incompleta (R2).
- Se requiere resecar al menos 12 ganglios linfáticos (ESMO: 12 a 14 ganglios) para poder establecer el N del paciente.
    - ❖ Aún para la enfermedad en estadío III, el ratio de compromiso ganglionar l linfático se correlaciona con la sobrevida.

Podría considerarse la colectomía asistida por laparoscopía basado en los siguientes criterios:
- Un cirujano experimentado en la realización de cirugía colo-rectal asistida por laparoscopía.
- Que no exista enfermedad a nivel rectal o adherencias abdominales prohibitivas.
- No evidencia de enfermedad localmente avanzada.
- No está indicado en obstrucción o perforación intestinal por cáncer.
- Se requiere de una exploración cuidadosa de toda la cavidad abdominal.
- Considerar el marcaje pre-operatorio de lesiones pequeñas.

Manejo de pacientes con una condición conocida de portador de cáncer de colon hereditario no polipósico:

- Considerar una colectomía extensa en los pacientes con historia familiar de cáncer de colon o pacientes jóvenes (< 50 años).
- La resección requiere ser completa para ser considerada de intención curativa.

Los tumores que debutan con obstrucción intestinal pueden ser intervenidos en 2 tiempos: Primero la colostomía y luego la resección colónica o el procedimiento de Hartmann primero seguido del cierre de la colostomía y la anastomosis. También puede intervenirse en un solo tiempo con colecto mía subtotal y anastomosis ileocecal.

Criterios de resecabilidad de metástasis y terapias loco regionales dentro de la cirugía.

HÍGADO

- La resección completa debe ser posible basado en referencias anatómicas y la extensión de la enfermedad, se requiere el mantenimiento de una función hepática adecuada.
- El tumor primario debe haber sido resecado en su totalidad (R0).
- No deben existir lesiones extra hepáticas irresecables.
- No se recomiendan las resecciones de debulking (menos que R0).
- Los pacientes que tengan aún el primario y una lesión metastásica resecable deben ser sometidos a resección de ambas lesiones con intensión curativa. Estas lesiones pueden ser resecadas en una sola operación o como parte del estadiaje, dependiendo de la complejidad de la colecto mía y hepatectomía a realizar, comorbilidades, exposición quirúrgica y experiencia del cirujano.

- La resección hepática es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas resecables del cáncer colorrectal.
- Debe quedar un remanente hepático funcional (> 30%)
- Las técnicas de ablación deben considerarse solas o en conjunto a la resección.
- Todos los sitios iniciales de enfermedad deben ser susceptibles de ablación o resección.
- La re-resección debe considerase en pacientes seleccionados.
- La cirugía se puede realizar con seguridad 4 semanas luego del último curso con Cetuximab ó 5-8 semanas luego del último curso de Bevacizumab.

PULMÓN

- Se requiere una resección completa basada en la localización anatómica y extensión de la enfermedad, manteniendo una función adecuada.
- El tumor primario debe haber sido resecado con intensión curativa (R0)
- No hay contraindicación si se tienen metástasis extra pulmonares resecables.
- Las técnicas de ablación deben considerarse cuando se tiene lesiones irresecables y susceptibles de completar la ablación.

Evaluación para la conversión a enfermedad resecable.

- Los pacientes que reciben un régimen de quimioterapia pre-operatoria por tener una lesión irresecable deben ser evaluados cada 2 meses.
- Cuando se considera que una enfermedad se ha convertido en resecable, todos los sitios originales de enfermedad deben ser susceptibles de resección.
- Los regímenes de quimioterapia con mayor tasa de respuesta deben ser considerados como regímenes pre-operatorios para pacientes con enfermedad potencialmente convertible.

7.3. TRATAMIENTO PARA CÁNCER DE COLÓN EC O

Las opciones de tratamiento estándar para el cáncer de colon en estadio 0 son las siguientes:

- Resección local o polipectomía endoscópica simple con márgenes libres de enfermedad.
- Resección del colon para lesiones que no susceptibles de tratarse con resección local endoscópica.

7.4. TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE COLON EC I

CIRUGÍA

- Resección quirúrgica amplia y anastomosis.

7.5. TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE COLON EC II

CIRUGÍA

- Resección quirúrgica amplia y anastomosis.

7.6. TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE COLON EC III

CIRUGÍA

- Resección quirúrgica amplia y anastomosis.
- Quimioterapia adyuvante

7.7. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON EC IV

Las opciones de tratamiento para el cáncer de colon en estadio IV y recurrentes:

- Resecado quirúrgico del cáncer con recidiva local.
- Resecado quirúrgico y anastomosis o derivación de una lesión primaria
- sangrante u obstructiva en determinados casos metastásico.
- Resección de metástasis en el hígado para pacientes determinados con metástasis (la tasa de curación a 5 años para la resección de metástasis solitarias o en combinación excede 20%) o ablación en determinados pacientes.
- Resección de las metástasis aisladas pulmonares u ováricas en determinados pacientes.
- Radioterapia paliativa.
- Quimioterapia paliativa.
- Tratamiento dirigido.
- Ensayos clínicos que evalúen fármacos nuevos y tratamiento biológico.
- Ensayos clínicos que comparen varios regímenes quimioterapéuticos o terapia biológica, solos o combinados.

7.8. PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

Niveles de Evidencia de acuerdo al Diseño de los Estudios (US Preventive Task Force)

(I) Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada

(II) Evidencia:

- Obtenida de ensayos controlados bien diseñados, sin aleatorización.
- Obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación.

- Obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.

(III) Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

7.8.1. TRATAMIENTO ADYUVANTE

La adyuvancia está indicada en los pacientes post-operados con intención curativa portadores de cáncer de colon EC II de alto riesgo (*) y EC III.

(*) EC II de alto riesgo:

- Menos de 12 ganglios examinados.
- Tumores pobremente diferenciados.
- Invasión linfática, vascular o perineural.
- Tumor que debuta con perforación u obstrucción
- Estadío pT4
- Luego de la cirugía los pacientes con EC III deben recibir tratamiento adyuvante por 6 meses
- FOLFOX ó Capecitabine + Oxaliplatino (Capox) son equivalentes y es el tratamiento recomendado, (nivel de evidencia 1).
- FLOX es una alternativa a FOLFOX
- Capecitabine es equivalente a 5FU + Leucovorina
- No se ha demostrado que la adición de Oxaliplatino a 5FU – Leucovorina mejore los resultados en pacientes mayores de 70 años
- Capecitabine + Oxaliplatino es superior a 5FU + Leucovorina
- No debe indicarse Irinotecan en adyuvancia, FOLFIRI no es superior a 5FU – Leucovorina
- Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab no están aprobados para tratamiento adyuvante.

7.8.2. ESQUEMAS RECOMENDADOS

FOLFOX-6

•	Oxaliplatino	85mg/m2	EV	inf 2h	día 1
•	Leucovorina	400mg/m2	EV	inf 2h	día 1(*)
•	5-FU	400mg/m2	EV	bolo	día 1
•	5-FU	2400mg/m2	EV	inf 46 – 48 h	días 1-2

Repetir cada 2 semanas
(nivel de evidencia: I)

FOLFOX-4

•	Oxaliplatino	85mg/m2	EV	inf 2h	día 1
•	Leucovorina	200mg/m2	EV	inf 2h	día 1-2 (*)
•	5-FU	400mg/m2	EV	bolo	día 1-2
•	5-FU	600mg/m2	EV	inf 22h	días 1-2

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Cada 2 semanas.
(nivel de evidencia: I)

FLOX

•	Oxaliplatino	85 mg/m2	EV	inf 2h	día 1-15-29
•	Leucovorina	500 mg/m2	EV	inf 2h	semanal (*)
•	5-FU	500 mg/m2	EV	bolo	semanal

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.

Un ciclo consta de 8 semanas, se administran 3 ciclos.
(nivel de evidencia: I)

Régimen Roswell Park o NSABP
(5-FU y Leucovorina en dosis alta):

•	Leucovorina	500 mg/m 2	EV	bolo	día 1
•	5-FU	500 mg/m 2	EV	bolo	día 1

Se administra semanalmente por seis semanas cada 8 semanas
(nivel de evidencia: I)

5-FU/LEUCOVORINA
(De Gramont).

•	Leucovorina	200 mg/m 2	EV	inf 2h	día 1-2
•	5-FU	400 mg/m 2	EV	bolo	día 1-2
•	5-FU	600 mg/m 2	EV	inf 22h	día 1-2

Cada 2 semanas.
(nivel de evidencia: I)

5-FU/LEUCOVORINA (AIO).
The Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie (AIO)

•	Leucovorina	500 mg/m 2	EV	inf 2h	día 1-8-15-22-29-36
•	5-FU	2600 mg/m 2	EV	inf 24h	día 1-8-15-22-29-36

Repetir en el QT 50.
(nivel de evidencia: I)

RÉGIMEN MAYO CLINIC O NCCTG
(5-FU y Leucovorina en dosis baja):

•	Leucovorina	20 mg/m 2	EV	bolo	día 1 al 5
•	5-FU	450 mg/m 2	EV	bolo	día 1 al 5

Repetir cada 28 días.
(nivel de evidencia: I)

CAPECITABINA

•	Capecitabina 1250 mg/m	VO bid días 1-14	

Cada 3 semanas por 24 semanas.
(nivel de evidencia: II)

CAPE-OX

- Oxaliplatino 130 mg/m en 2 horas, día 1.
- Capecitabine 1000 mg/m PO bid días 1-14

Cada 3 semanas por 24 semanas
(nivel de evidencia: II)

7.8.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

La mejor estrategia en el manejo de un paciente con enfermedad metastásica será evaluada dentro de un equipo multidisciplinario.
El objetivo es establecer estrategias para lograr que una enfermedad inicialmente irresecable sea convertida en una resecable, además de prolongar la sobrevida, curar,

mejorar los síntomas relacionados al tumor, detener la progresión de enfermedad y/o mantener la calidad de vida.

REGÍMENES CON 5-FU + LEUCOVORINA:

- Los regímenes con 5-FU en infusión generalmente son menos tóxicos que los administrados en bolo
- Son más usados los regímenes con infusión de 48 horas con bolos y cada 2 semanas.
- Puede reemplazar el 5-FU por las fluoropirimidinas orales (Capecitabine y UFT), existe mayor experiencia con Capecitabine que con UFT.

5-FU/LEUCOVORINA (De Gramont).

- Leucovorina 200 mg/m 2 EV inf 2h día 1-2
- 5-FU 400 mg/m 2 EV bolo día 1-2
- 5-FU 600 mg/m 2 EV inf 22h día 1-2
- Cada 2 semanas.

(Nivel de evidencia: I)

5-FU/LEUCOVORINA (AIO).

- Leucovorina 500 mg/m 2 EV inf 2h día 1-8-15-22-29-36
- 5-FU 2600 mg/m 2 EV inf 24h día 1-8-15-22-29-36
- Repetir en el QT 50.

(Nivel de evidencia: I)

5-FU/LEUCOVORINA (Roswell-Park)

- Leucovorina 500 mg/m 2 EV inf 2h día 1-8-15-22-29-36
- 5-FU 500 mg/m 2 EV bolo día 1-8-15-22-29-36
- Repetir cada 8 semanas

(Nivel de evidencia: I)

5-FU/LV EN INFUSIÓN BISEMANAL SIMPLIFICADO (sLV5FU2)

- Leucovorina 400 mg/m 2 EV inf 2h día 1
- 5-FU 400 mg/m2 EV bolo día 1
- 5-FU 2400 mg/m 2 EV inf continua día 1-2
- Repetir cada 2 semanas

(Nivel de evidencia: I)

- Leucovorina 20 mg/m 2 EV inf 2 h día 1
- 5-FU 500 mg/m 2 EV bolo día 1
- Repetir de manera semanal.

(Nivel de evidencia: I)

- Leucovorina 500 mg/m 2 EV bolo día 1
- 5-FU 2600 mg/m2 EV inf 24h día 1
- Repetir de manera semanal.

(Nivel de evidencia: I)

COMBINACIONES CON OXALIPLATINO:

FOLFOX-4

- Oxaliplatino 85mg/m2 EV inf 2h día 1
- Leucovorina 200mg/m2 EV inf 2h día 1-2 (*)
- 5-FU 400mg/m2 EV bolo día 1-2

- 5-FU 600mg/m2 EV inf 22h días 1-2
- (*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.

Cada 2 semanas.
(Nivel de evidencia: I)

FOLFOX 6

- Oxaliplatino 85 mg/m2 EV inf 2h día 1.
- Leucovorina 400 mg/m 2 EV inf 2h día 1.
- 5-FU 400 mg/m2 EV bolo día 1.
- 5-FU 2400mg/m 2 EV inf 46-48h día 1-2
- (*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
- Repetir cada 2 semanas

(Nivel de evidencia: I)

CAPOX

- Oxaliplatino 130 mg/m 2 EV inf 2h día 1
- Capecitabina 2000 mg/m 2/d VO dos veces al día 1-14
- Repetir cada 3 semanas

(Nivel de evidencia: I)

COMBINACIONES CON IRINOTECAN

FOLFIRI

- Irinotecan 180 mg/m2 EV inf 30-90 min día 1
- Leucovorina 400 mg/m2 EV inf 30-90 min día 1
- 5-FU 400 mg/m2 EV bolo día 1
- 5-FU 2400 mg/m 2 EV inf 46-48 h día 1-2

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas
(Nivel de evidencia: I)

CAPIRI

- Irinotecan 250 mg/m 2 EV inf 90min día 1
- Capecitabina 1000 mg/m2 VO dos veces al día 2-14

Repetir cada 3 semanas (se recomiendan 10 ciclos como máximo).
(Nivel de evidencia: I)

CAPIRI

- Irinotecan 100 mg/m 2 EV inf 90min día 1 y 8
- Capecitabina 1000 mg/m VO dos veces al día 2-14

Repetir cada 3 semanas.
(Nivel de evidencia: I)

7.8.4. ESQUEMAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Regímenes con anticuerpos monoclonales:
Esquemas con Bevacizumab.
Bevacizumab puede ser administrado de manera segura a una tasa de 0.5 mg/kg/minuto (5 mg/kg en 10 minutos y 7.5 mg/kg en 15 minutos).

BEVACIZUMAB + FOLFOX 4

- Bevacizumab 5 mg/kg EV cada 2 semanas
- Oxaliplatino 85mg/m2 EV inf 2h día 1
- Leucovorina 200mg/m2 EV inf 2h día 1-2 (*)
- 5-FU 400mg/m2 EV bolo día 1-2
- 5-FU 600 mg/m2 EV inf 22h días 1-2
- (*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.

Cada 2 semanas.
(Nivel de evidencia: I)

BEVACIZUMAB + IFL

- Irinotecan 125 mg/m2 EV inf 90 min semanal
- Leucovorina 20 mg/m2 EV bolo semanal
- 5-FU 500 mg/m2 EV bolo semanal
- Semanal por 6 semanas, descansa 2 semanas.

(Nivel de evidencia: I)

BEVACIZUMAB + FOLFIRI

- Bevacizumab 5 mg/kg EV cada 2 semanas
- Irinotecan 180 mg/m2 EV inf 30-90 min día 1
- Leucovorina 400 mg/m2 EV inf 30-90 min día 1
- 5-FU 400 mg/m2 EV bolo día 1
- 5-FU 2400 mg/m 2 EV inf 46-48 h día 1-2
- Repetir cada 2 semanas

(Nivel de evidencia: I)

BEVACIZUMAB + CAPOX.

- Bevacizumab 7.5 mg/kg EV cada 3 semanas
- Oxaliplatino 130 mg/m 2 EV inf 2h día1
- Capecitabina 2000 mg/m 2/d VO dos veces al día 1-14
- Repetir cada 3 semanas

(Nivel de evidencia: I)

BEVACIZUMAB + 5-FU/LCV.

- Leucovorina 500 mg/m2 EV inf 1h semanal
- 5-FU 500 mg/m2 EV inf 1h semanal
- Semanal por 6 semanas, descansa 2 semanas.

(Nivel de evidencia: I)

CETUXIMAB (solo para portadores de KRAS no mutado):

CETUXIMAB + FOLFOX-4

- Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión, luego 250 mg/m 2 EV semanal, la infusión es de 90min
- 1 hora después:
- Oxaliplatino 85mg/m2 EV inf 2h día 1
- Leucovorina 200mg/m2 EV inf 2h día 1-2 (*)
- 5-FU 400mg/m2 EV bolo día 1-2
- 5-FU 600mg/m2 EV inf 22h días 1-2
- (*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
- Cada 2 semanas.

(Nivel de evidencia: I)

CETUXIMAB + IRINOTECAN

- Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión, luego 250 mg/m 2 EV semanal, la infusión es de 90min
- 1 hora después:
- Irinotecan 125 mg/m2 EV inf 1h semanal

(Nivel de evidencia: I)

CETUXIMAB + FOLFIRI

- Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión, luego 250 mg/m 2 EV semanal, la infusión es de 90min
- 1 hora después:
- FOLFIRI (si no recibió Irinotecan previamente).
- Irinotecan 180 mg/m2 EV inf 30-90 min día 1
- Leucovorina 400 mg/m2 EV inf 30-90 min día 1
- 5-FU 400 mg/m2 EV bolo día 1
- 5-FU 2400 mg/m 2 EV inf 46-48 h día 1-2
- (*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
- Repetir cada 2 semanas
- Se puede evaluar la respuesta al tratamiento en enfermedad metastásica cada 2 ó 3 meses

VIII. COMPLICACIONES

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

La referencia y contra-referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018-MINSA / DGSP-V.01: "Norma Técnica del Sistema de Referencia y Contra Referencia de los Establecimientos del Ministerio de Salud".

9.1. REFERENCIA

Los pacientes con presunción diagnóstica deben ser referidos para tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.

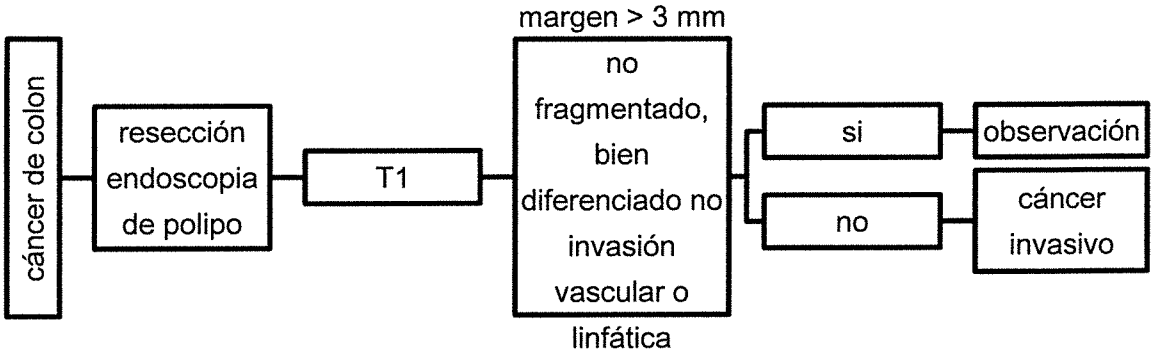
9.2. CONTRA-REFERENCIA

El seguimiento cercano debe ser considerado el nuevo estándar en los pacientes con cáncer de colon, se ha demostrado que hay mejoras en la sobrevida con la detección temprana de las recaídas, sobre todos las que son loco regionales.

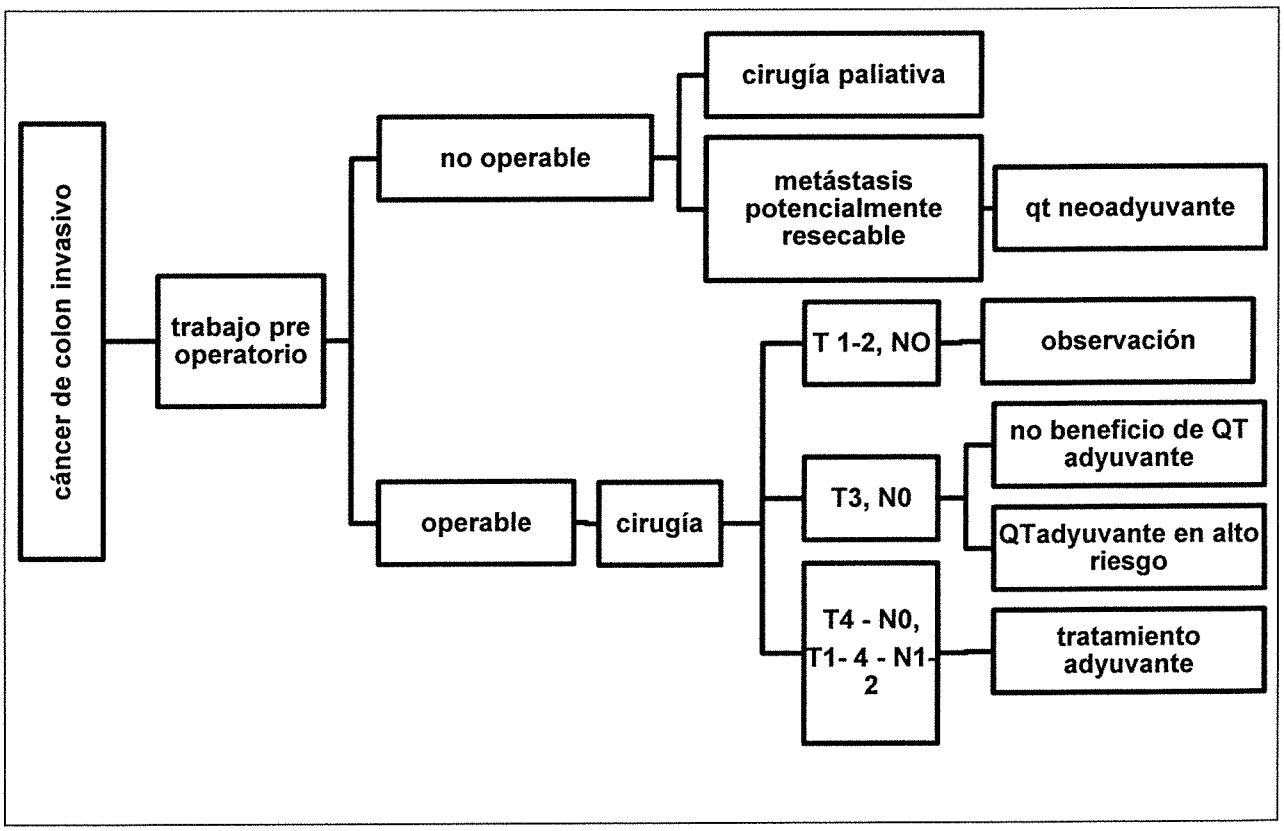
Historia clínica y examen físico con dosajes de CEA son recomendaos cada 3–6 meses por 3 años y cada 6–12 meses en el 4o y 5o año posteriores a la cirugía.
Debe realizarse una colonoscopía en el primer año y luego cada 3–5 años buscando adenomas meta crónicos y cáncer.
Tomografías de tórax y abdomen cada 6–12 meses por los primeros 3 años puede considerase en los pacientes con alto riesgo de recurrencia.

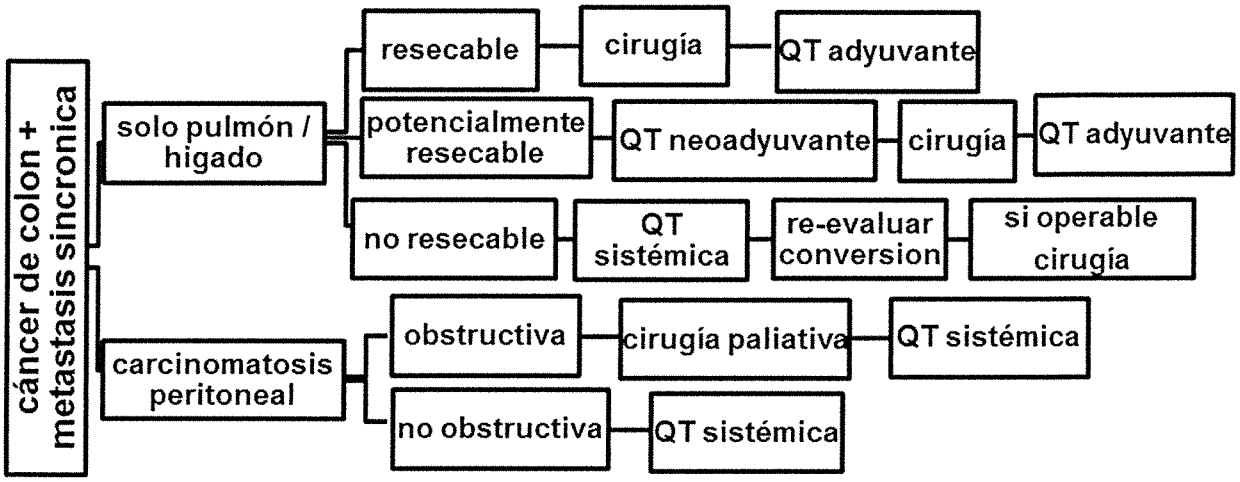
X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

10.1. RESECCIÓN ENDOSCÓPICA DE PÓLIPO COLONICO



10.2. FLUXOGRAMA DE TRATAMIENTO DE CÁNCER DE COLÓN INVASIVO





XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United States Cancer Statistics: 1999 - 2005 Mortality, WONDER On-line Database. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
2. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana.
3. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa 2002-2003.
4. Registro de Cáncer de Trujillo. El Cáncer en Trujillo 1996-2002.
5. Howe JR, Mitros FA, Summers RW: The risk of gastrointestinal carcinoma in familial juvenile polyposis. Ann Surg Oncol 5 (8): 751-6, 1998.
6. Muto T, Bussey HJ, Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36 (6): 2251-70, 1975
7. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61 (5): 759-67, 1990.
8. Kinzler KW, Vogelstein B: Colorectal tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds.: The Genetic Basis of Human Cancer. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2002, pp 583-612
9. Potter JD: Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 91 (11): 916-32, 1999.
10. Edge SBB, D.R.; Compton, C.C.; Fritz, A.G.; Greene, F.L.; Trotti, A. ,ed AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition). New York: Springer; 2010.
11. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum 2008;51:503-507
12. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. J Cancer 2012;3:49-57.

13. Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. J Clin Oncol 2008;26:374-379.
14. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5705-5712.
15. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-3226.
16. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. J Clin Oncol 2010;28:3937-3944.
17. O'Connell M, Lee M, Lopatin M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in NSABP C07 as a predictor of recurrence in stage II and III colon cancer patients treated with 5FU/LV (FU) and 5FU/LV+oxaliplatin (FU+Ox) [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3512
18. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. JClin Oncol 2011;29:17-24
19. Salazar R, Tabernero J, Moreno V, et al. Validation of a genomic classifier (ColoPrint) for predicting outcome in the T3-MSS subgroup of stage II colon cancer patients [abstract]. ASCO Meeting Abstracts 2012;30:3510
20. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. J Clin Oncol 2011;29:4620-4626.
21. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-2351
22. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2002;87:393-399.
23. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204.
24. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-2704.
25. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol 2005:23:8671-8678.
26. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continous-infusion 5- fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35(9):1343-7.
27. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon
28. cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-2704.
29. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25:2198-2204.
30. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004;22:3408-3419.

31. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007046.
32. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:2006-12
33. European studies showing equivalent efficacy for CapeOX used at a higher dose; however, European patients consistently tolerate capecitabine with less toxicity than American patients.
34. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35(9):1343-7.
35. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3706-3712.
36. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3502-3508.
37. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. J Clin Oncol 2007;25:2691-2695.
38. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007;25:1539-44.
39. VanCutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol 2001;19:4097-4106.
40. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. J Clin Oncol 1993;11:1879-1887.
41. Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low- dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. J Clin Oncol 1996;14:2274-2279
42. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:a multicentre randomised trial. The Lancet 2000;355:1041-47.
43. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25(13):1670-1676.
44. Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. The Lancet 1998;352:1413-1418.
45. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:807-814.
46. Patt, YZ et al. Capicitabine plus irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Final safety findings from a phase II trial (abstract). 2004 ASCO annual meeting. Abstract 3602.

47. Grothey A, et al. Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with avdanced colorectal cancer (ACRC) after failure of first-line combination therapy: results of a randomized phase II study. 2004 ASCO annual meeting. Abstract 3534.
48. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351:337-345.
49. Van Custem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 237.
50. Van Custem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25:1658-1664
51. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005;352:2696-2704.
52. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in1,864 patients. J Clin Oncol 2007;25:102-109.
53. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncol 2011;29:1465-1471.