GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD | Gerencia Regional de Salud | Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - Norte

Resolución Directoral

Nº 163-2019-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 12 de Junio de 2019

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 00003628-19 el mismo que contiene el Informe N° 129-2019-GR-LL-GGR-GRS-IREN NORTE-DE-DAME, la Jefe del Departamento de Atención Medica Especializada, eleva Guía Practica Clínica de Cáncer de Colon y Recto, a efecto de que se emita acto resolutivo de aprobación, 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 Del Norte "Dr. Luis 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 Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte tiene como misión combatir el cáncer paciente por paciente en la Macro Región Nororiente a través de una atención multidisciplinaria, impulsando la docencia e investigación

Que, estando a lo expuesto en la Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA a través de la cual se dispone aprobar el Documento Técnico "Metodología para la Elaboración de Guías de Practica Clínica", donde en su instrucción refiere que: "Son un conjunto de recomendaciones desarrolladas en forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada y a seleccionar las opciones diagnosticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica especifica";

Que, bajo esos argumentos y estando a lo requerido por el Departamento de Atención Medica Especializada, Departamento de Control del Cáncer se estima necesario aprobar la Guía Practica Clínica de Cáncer de Colon y Recto;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 -Ley de Bases de la Descentralización, Ley 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2015-GR-LL/GGR/GRSS-IREN NORTE y con las visaciones correspondientes

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO.- APROBAR la **Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon y Recto** del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Note "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte;

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR la difusión de la presente Resolución al Departamento de Atención Medica Especializada del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO: 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 CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y la Guía Técnica de Medicina Oncológica, en el modo y forma de ley.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Dr Marco Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
Instituto Regional de Enfermedades Neoplasicas
"Dr Luis Pinillo Ganoza" IREN NORTE

Distribución:
DAME (01)
Informática (01)
Archivo (01)

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

DEPARTAMENTO DE MEDICINA ONCOLÓGICA

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE CANCER DE COLON Y RECTO

TRUJILLO-PERU

2018

Dr. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
Dra. ROCIO DEL PILAR CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Médica Especializada
Dr. KRISTIAN MARK CUEVA MARTELL
Responsable del Servicio de Medicina Oncológica

ELABORADO POR:

1. Rocio Del Pilar Cisneros Tipismana - Jefe Del Departamento De Atención Médica Especializada
2. Kristian Mark Cueva Martell - Jefe Del Servicio De Medicina Oncológica
3. Erika Ivonne Guanilo Armas - Medico Asistente del Servicio de Medicina Oncológica
4. Jorge Luis Huamanchumo Baca - Medico Asistente del Servicio de Medicina Oncológica

REVISADO POR:

1. Departamento de Control del Cáncer
2. Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos
3. Unidad de Calidad

APROBADO POR:

1. Dirección Ejecutiva IREN NORTE

1. Dirección Ejecutiva IREN NORTE

INDICE

TITULO

FINALIDAD

OBJETIVO

AMBITO DE APLICACIÓN

NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

CONSIDERACIONES GENERALES

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

ANEXOS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE COLON Y RECTO.

I. FINALIDAD.

Alcanzar la presente Guía como un documento para el tratamiento adecuado y sistematizado de los pacientes con Cáncer de Colon y Recto, en base a la mejor evidencia científica disponible.

II. OBJETIVO:

Estandarizar criterios de diagnóstico y tratamiento adecuado bajo la normativa o bajo los criterios de aprobación de la presente Guía.

III. AMBITO DE APLICACION:

La presente guía técnica es de aplicación del personal Médico del Servicio de Medicina Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - IREN NORTE.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario del Cancer de colon y Recto

4.1. NOMBRE: CANCER DE COLON Y RECTO

4.2. CODIGO CIE-10

C18 TUMOR MALIGNO DEL COLON

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 sigmoide
C18.8 Lesión de sitios contiguos del colón
C18.9 Tumor maligno del colon parte no especificada
C19.X Tumor maligno de la unión recto sigmoidea
C20.X Tumor Maligno del Recto.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Es la alteración patológica del epitelio del colon y recto normal debido a la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos que transforman las células epiteliales glandulares a adenocarcinomas invasivos.

5.2. ETIOLOGIA.

La etiología del cáncer de colo-rectal es de origen multifactorial:

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

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

Hábitos nocivos: Tabaquismo.

Comorbilidades: Pólipos intestinales (adenoma velloso, pólipos 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 hiperglicemia).

Factores protectores: Consumo de aspirina en pacientes con poliposis colónica familiar, poliposis adenomatosa esporádica, el uso de estrógeno más progesterona post-menopáusico, consumo de café.

5.3. FISIOPATOLOGÍA: Carcinogénesis colo-rectal

Actualmente se reconocen tres vías moleculares:
La vía de la inestabilidad cromosómica (chromosome inestability o CIN)
La vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI)
La vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP).

Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN): Es la causa más común de la inestabilidad genómica en el CCRm, representa 65-70% de los CCR esporádicos y se caracteriza por la ganancia o pérdida de cromosomas enteros o de regiones cromosómicas que albergan los genes integrales para el proceso de la carcinogénesis colorrectal. CIN resulta de defectos en la segregación cromosómica con aneuploidía posterior, disfunción telomérica o defectos en los mecanismos de respuesta a daño en el ADN.

Vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI): Los microsatélites son secuencias de nucleótidos cortas, repetitivas, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a errores durante la replicación debido a su manera repetitiva. El sistema de reparación de errores en el ADN (MMR) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se producen durante la replicación del ADN y está conformado por cuatro proteínas: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La pérdida de función de estas proteínas se traduce en inestabilidad de microsatélites, los genes MLH1 y MSH2 son los que mutan más frecuentes.

Vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP): Las alteraciones epigenéticas se refieren a los cambios en la expresión génica o la función, sin alterar la secuencia de ADN de ese gen en particular. Los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación del

ADN o la modificación de las histonas. La metilación del ADN ocurre comúnmente en el dinucleótido 5'-CG-3' (islas CpG). La hipermetilación de genes en la región promotora resulta en el silenciamiento de genes; por lo tanto, proporciona un mecanismo alternativo para la pérdida de la función de los genes supresores de tumores. La presencia de CIMP también se puede identificar por Inmunohistoquimica y se califica como CIMP alto (CIMP-H) y CIMP bajo (CIMP-L). El CIMP alto se observa en 15-20% de los CCR. Histológicamente, los tumores CIMP-H son a menudo poco diferenciados, de histología mucinosa o en anillo de sello, con inestabilidad de microsatélites, y presentan mutación BRAF (protooncogén similar a K-Ras).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Según GLOBOCAN 2018, aproximadamente 1.8 millones de pacientes con cáncer de colon serán diagnosticados y 881.000 de muertes ocurrirán durante el año 2018. En general, el cáncer colo-rectal representa la tercera neoplasia en el mundo y la segunda en términos de mortalidad, representa el 6.1% de todas los casos nuevos de cáncer y el 5.8% de todas las muertes por cáncer. Además, la tasa de incidencia es tres veces más alta en países desarrollados que en los países en desarrollo; sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en lugares con menor índice de desarrollo humano.

La tasa de incidencia de cáncer de colon más alta se presenta en Europa, Australia, Norteamérica y el Este de Asia. En Sudamérica, presenta una tasa de incidencia ajustada a edad por 100.000 habitantes, de 12.4 en el varón y 10.5 en la mujer.

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

En el Perú, según el reporte de Globocan 2018, se registraron 4610 casos nuevos de cáncer colorrectal, con una incidencia ajustada a la edad por 100.000 de 13.3; y 6.5 casos de muerte por cáncer colon por cada 100.000 habitantes.

El diagnóstico de cáncer colorrectal en IREN ocupa el 6° lugar de incidencia, entre el año 2007 – 2017 se han reportado 849 casos.

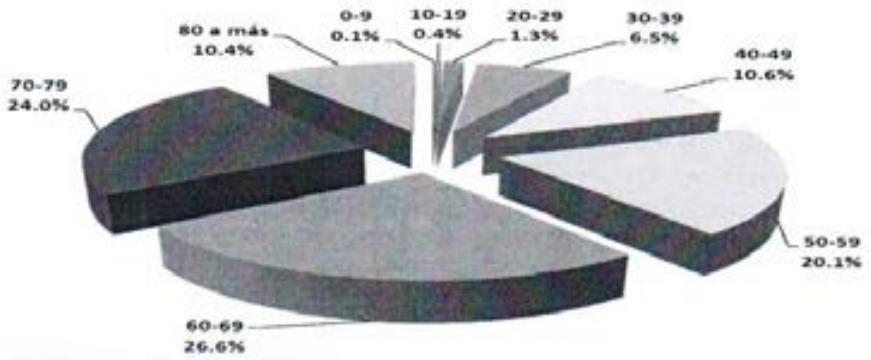


FUENTE: Base datos RHC-EPI-UEEI-IREN NORTE

En el periodo de 2007 al 2017, el cáncer colon rectal se incrementa ostensiblemente a partir de los 50 años, el 81,2% (686 casos) tuvieron 50 años a más al momento del diagnóstico.

Llama la atención 15 casos (1,8%) en las primeras 3 décadas de la vida.

Frecuencia de cáncer de colon y recto según grupos de edad. RHC IREN NORTE. 2007 – 2017



FUENTE: Base datos RHC-EPI-UEEI-IREN NORTE

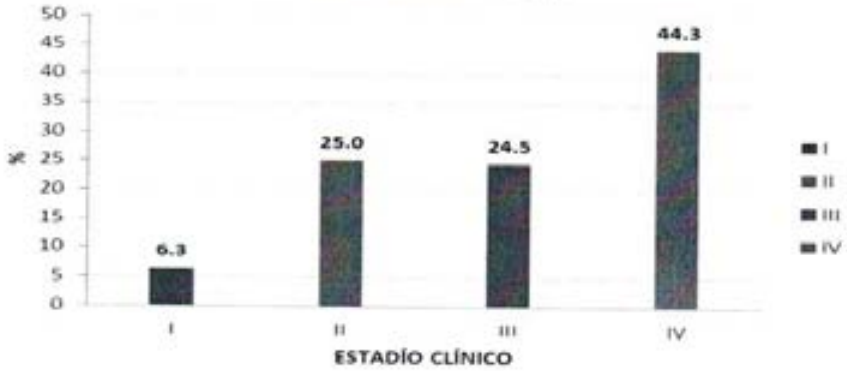
Porcentaje de cáncer de colon y recto por grupos de edad. RHC IREN NORTE. 2007 - 2017

Edad	2007 2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
0 - 9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
10 - 19	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
20 - 29	0	0	0	1	1	1	3	2	0	3
30 - 39	6	1	5	1	6	5	7	9	5	10
40 - 49	5	4	3	10	14	10	10	10	13	11
50 - 59	9	7	14	15	19	23	22	18	32	12
60 - 69	18	20	19	24	26	15	20	27	32	25
70 - 79	13	13	17	23	19	19	24	24	31	21
80 a más	5	7	6	5	10	11	11	14	10	9
Total	**56**	**52**	**64**	**79**	**95**	**86**	**98**	**104**	**124**	**91**

FUENTE: Base datos RHC-EPI-UEEI-IREN NORTE

Del total de casos de cáncer colorrectal registrados en el periodo 2007 - 2017, un 68,8% fueron detectados en estadios avanzados (III y IV). Sólo el 31,3% de los casos fueron detectaron en estadio I y II.

Porcentaje de cáncer de Colon rectal según estadio clínico. RHC IREN NORTE. 2007 – 2017.



FUENTE: Base datos RHC-EPI-UEEI-IREN NORTE

SERVICIO DE MEDICINA ONCOLOGICA

5.5. FACTORES DE RIESGO:

5.5.1. MODIFICABLES.

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

Un metanálisis de 10 estudios de cohortes informó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa entre el consumo de carne y el riesgo de CCR con un aumento del 17% de riesgo por 100 g de carne roja y un aumento del 18% en riesgo por 50 g por día de carne procesada (34,35). Así, aunque puede haber un mayor riesgo de CCR asociado a la ingesta de carnes procesadas, el riesgo absoluto es pequeño, sólo ocurre con el consumo diario, y no está claro que todos las personas tienen el mismo riesgo.

OBESIDAD.
La obesidad parece influir en la manifestación de pólipos y su progresión a la malignidad. Una revisión sistemática informó que un incremento de eso entre la edad adulta temprana y tardía se asoció con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR. El riesgo fue más alto para aquellos con incremento de peso en la adultez tardía.

DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA: La diabetes mellitus se asocia con un elevado riesgo de CCR. Un metaanálisis de 14 estudios estimó que el riesgo de cáncer de colon entre los diabéticos era aproximadamente 38% más alto que en los no diabéticos (RR: 1,38) y el cáncer rectal fue un 20 % (RR 1,20). Una posible explicación que vincula la diabetes al CRC es la hiperinsulinemia, ya que la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica y estimula las células tumorales del mismo.

TABAQUISMO: El tabaquismo se ha asociado con aumento de la incidencia y la mortalidad por CCR. Un metaanálisis de 106 estudios observacionales estimaron que el riesgo de desarrollar CCR se incrementó entre los fumadores de cigarrillos en comparación con los que nunca fumaron y el riesgo de morir de CCR también aumentó entre los fumadores. Es preciso mencionar que la incidencia y la mortalidad estuvo más fuertemente asociada con cáncer de recto que con cáncer de colon.

ALCOHOLISMO: Un metaanálisis de 27 estudios de cohorte y 34 estudios de casos y controles encontró un aumento significativo en el riesgo de CCR en aquellos bebedores moderados (2 - 3 bebidas/día, RR 1.21) y los bebedores intensos (≥ 4 bebidas/día, RR 1.52), pero no en bebedores ligeros (≤ 1 bebida/día, RR: 1). El riesgo elevado puede estar relacionado con interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de folato.

REGION LA LIBERTAD V°B° DIRECCION REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

COLECISTECTOMÍA: En un estudio de 278.460 pacientes seguidos hasta por 33 años después de una cirugía, los sometidos a colecistectomía presentaron aumento de riesgo de cáncer de colon derecho (RIE: 1,16) (39). El mecanismo está relacionado con alteraciones en la composición de ácidos biliares en el colon después de la colecistectomía (39,40).

5.5.2. NO MODIFICABLES:

RAZA Y SEXO

Los afroamericanos tienen las tasas de CCR más altas de todos los grupos étnicos y su tasa de mortalidad es 20% más alta en afroamericanos que en blancos. Además, los CCR se presentan a una edad más temprana, es por ello que hay una mayor frecuencia de CCR en menores de 50 años. También parece haber una distribución más proximal del CCR y adenomas en afroamericanos.

La mortalidad por CCR es aproximadamente un 25% más alta en hombres que en mujeres, y tanto los adenomas de colon como los CCR parecen tener una distribución más proximal en mujeres, particularmente en mujeres postmenopáusicas

FACTORES HEREDITARIOS:

Los casos de cáncer relacionados a factores hereditarios se encuentran entre un 5 - 10% de todos los casos de cáncer y se caracteriza por un mayor riesgo de desarrollar CCR.

Los cánceres colorrectales por predisposición genética (hereditarios) se caracterizan por presentar variantes patogénicas en línea germinal (mutaciones genéticas) asociadas a una alta probabilidad de desarrollar cáncer según la presencia o no de poliposis colónica se pueden definir dos grupos sindrómicos: los síndromes polipósicos y los no polipósicos. La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Síndrome de Lynch (SL) o también denominado Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) son los síndromes de cáncer de colon familiar hereditario más frecuentes, pero ambos solo representan el 5% de todos los casos de CCR.

Síndromes Polipósicos: Son aquellos síndromes en los que a la colonoscopia se evidencian más de 10 pólipos adenomatosos, o más de 2 pólipos hamartomatosos o más de 5 pólipos serrados. Dentro de los síndromes polipósicos se describen:

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF): Representan <1% de los casos de CCR. La PAF es causada por la presencia de una variante patogénica del gen supresor de tumor APC (*adenomatous polyposis coli*) localizado en el cromosoma 5. La presentación clínica o el fenotipo depende principalmente del lugar donde se ubica la variante patogénica siendo una presentación clásica con más de 100 pólipos.

La PAF de alta penetrancia se caracteriza por presentar cientos a miles de pólipos adenomatosos, donde algunos invariablemente progresan a cáncer, justificando la necesidad de resección colorrectal profiláctica. Los síntomas aparecen a la edad de 16 años y el CCR inicia en el 90% de los pacientes no tratados a la edad de 45 años. La variante atenuada, en cambio, se caracteriza por un menor número de adenomas (entre 10 a 100 pólipos) con una edad promedio mayor de diagnóstico de cáncer comparado a la forma típica.

V°B°

Poliposis asociada a MUTYH (PAM): El PAM es un síndrome autosómico recesivo generado por la presencia de variantes patogénicas en ambos alelos en línea germinal bialélica del gen MUTYH. La poliposis asociada con MUTYH se caracteriza por la presencia de múltiples adenomas colorrectales, pero que no exceden los cientos de pólipos a diferencia de otras patologías, además presentan manifestaciones extracolónicas como enfermedades tiroideas y riesgos incrementados para cáncer de ovario, vejiga, piel, endometrio y mama.

Síndrome No Polipósicos

- Síndrome de Lynch o Síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico:
Síndrome autosómico dominante más frecuente que la PAF y representa aproximadamente el 3% de todos los adenocarcinomas de colon. El síndrome de Lynch puede sospecharse sobre la base de una fuerte historia familiar de CCR, endometrio y otros cánceres.
En el Síndrome de Lynch, el CCR se caracteriza por un inicio de edad temprano y un predominio en el lado derecho. La edad media en el diagnóstico inicial es de unos 48 años. Casi el 70% de las primeras lesiones se presentan proximales a la flexión esplénica, y aproximadamente el 10% tendrá cánceres sincrónicos o metacrónicos.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- **Colitis ulcerativa:** Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y la neoplasia del colon, siendo el determinante primario la extensión, duración y actividad de la enfermedad. La pancolitis confiere un aumento de 5 a 15 veces en el riesgo en comparación con la incidencia esperada en la población general, mientras que la enfermedad que se limita al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo relativo tres veces mayor; en cambio, el riesgo no parece ser significativamente mayor con solo proctitis o proctosigmoiditis.

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

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y Síntomas.

La mayoría de pacientes con cáncer de colon temprano no presentan síntomas y son diagnosticados por una prueba de screening. Aunque la mayoría de los CCR (70 a 90%) se diagnostican después de la aparición de los síntomas lo cual refleja enfermedad avanzada y la clínica van a depender del crecimiento del tumor en el lumen o estructuras adyacentes.

Las manifestaciones clínicas difieren dependiendo de la ubicación del tumor:

- **Colon izquierdo**: son frecuentes la hematoquezia y las alteraciones en los hábitos intestinales ya que los contenidos fecales son líquidos en el colon proximal y el calibre de la

REGIÓN LA LIBERTAD
V°B°
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

luz es mayor, por lo que es menos probable que se asocian con síntomas obstructivos como dolor abdominal y/o distensión abdominal.

- **Colon derecho**: es más frecuente la anemia por deficiencia de hierro por pérdida. Los tumores cecales y de colon ascendente tienen una pérdida sanguínea media diaria 4 veces mayor (aproximadamente 9 ml/día) que los tumores en otros sitios del colon.

Los sitios de metástasis más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, pulmón y peritoneo, por tanto los signos y síntomas en esta etapa avanzada de la enfermedad serían los siguientes: dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatía supraclavicular izquierda y/o nódulos periumbilicales. El dolor abdominal puede ocurrir con tumores que surgen en cualquier sitio, ya que puede ser causada por una obstrucción parcial, diseminación peritoneal o perforación intestinal que conduce a peritonitis generalizada.

6.2. DIAGNÓSTICO.

6.2.1. Criterios de Diagnóstico.

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

CLASIFICACION HISTOLOGICA DEL CANCER DE COLON Y RECTO OMS

Tumores epiteliales:

Carcinoma:

-Adenocarcinoma
-Adenocarcinoma mucinoso
-Carcinoma de células en anillo de sello
-Carcinoma de células pequeñas
-Carcinoma de células escamosas
-Carcinoma adenoescamoso
-Carcinoma medular
-Carcinoma indiferenciado

Carcinoides:

-Células enterocromafines (neoplasia secretora de serotonina)
-Células L (péptido similar al glucagón y tumor secretor del péptido YY pancreático)
-Otros

Tumores no epiteliales:

-Tumores GIST
-Leiomiosarcoma
-Angiosarcoma
-Sarcoma de Kaposi
-Melanoma

REGION LA LIBERTAD V°B° DIRECCION REGIONAL DE SALUD HOSPITAL IREN

-Linfomas
-Otros

6.2.2. Diagnóstico Diferencial.

Con las lesiones reactivas:
- Pólipos inflamatorios
- Enfermedad inflamatoria crónica intestinal
- Colitis ulcerativa
- Enfermedad de Crohn.

6.3. EXAMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

Análisis de sangre: hemograma completo, perfil de coagulación, bioquímica hepática y renal.

Marcadores Tumorales: CEA, Ca19-9

CEA: La Sociedad Americana de Oncología Clínica, recomienda medir los niveles séricos del CEA en el preoperatorio en los pacientes con CCR, esto puede ayudar a la planificación del tratamiento quirúrgico y en el seguimiento; ya que éste tiene valor en el seguimiento y el pronóstico.

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

6.3.2. De Imágenes.

- Colonoscopía o proctosigmoidoscopia
- Enema de doble contraste (aire-bario) si no hay evidencia de obstrucción o perforación intestinal).
- Tomografía – colonografía: colonoscopía virtual.
- Tomografía de Tórax, abdomen y pelvis.
- Resonancia Magnética de Abdomen y pelvis.

6.3.3. De Exámenes Especializados Complementarios.

Idealmente en los pacientes:

- **EC II** sin factores de riesgo, solicitar inestabilidad microsatelital (en inglés MSI). Los pacientes que tienen una presencia alta de MSI (H-MSI) cuentan con un mejor pronóstico y no se benefician de una terapia con fluoropirimidinas.

- **Enfermedad metastásica primario del lado izquierdo:** se debe solicitar la mutación del gen RAS (KRAS, NRAS) y BRAF, inestabilidad microsatelital (definir tratamiento de segunda línea con inmunoterapia).

GEN RAS: Determinación del estatus mutacional del KRAS (exón 2 y no-exon2) y NRAS puede realizarse en el tejido del tumor primario y/o en el de la metástasis. Alrededor del 30%

al 50% de los tumores colorrectales presentan el gen KRAS mutado. La presencia de mutación en el gen KRAS ha sido validada como un predictor negativo de la respuesta al tratamiento anti EGFR. Por lo que la presencia o no de mutación en este gen permite un mejor manejo de los pacientes con este tipo de cáncer.

GEN BRAF: Los pacientes con la mutación V600 del BRAF aparentemente tienen un peor pronóstico. Información limitada sugiere una falta de actividad antitumoral de los anti-EGFR cuando está presente la mutación V600E.

6.3.4 Anatomía Patológica: El reporte anatomopatológico debe mencionar las siguientes características:

- Grado histológico

- Profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (T).

- Número de ganglios regionales evaluados: La AJCC y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) recomienda la evaluación de 12 ganglios linfáticos como mínimo para identificar con precisión el CCR temprano. Dos estudios sobre CCR han reportado que el número mínimo de ganglios resecados para predecir con exactitud CCR estadio clínico II varía entre 14 y > 10 ganglios linfáticos.

- Número de ganglios linfáticos positivos (N).

- La presencia de metástasis distantes a otros órganos o ganglios linfáticos no regionales (M).

- El estado de los márgenes proximal, distal, circunferencial (radial) y mesentérico: Marcar el área del tumor con mayor profundidad de penetración por parte del cirujano permite que el patólogo evalúe de forma directa el estado del margen. El margen circunferencial o el margen de resección circunferencial (MRC) es un importante parámetro patológico dentro del estadiaje del cáncer de recto ya sea no encapsulado o solo parcialmente encapsulado por peritoneo, por ser un fuerte predictor de recurrencia local y sobrevida global

- Efecto del tratamiento neoadyuvante: La respuesta al tumor debe ser graduado en una escala de 0 (respuesta completa donde no se observan células neoplásicas viables) a 3 (pobre respuesta donde se observa enfermedad residual extensa, mínima o ninguna respuesta al tratamiento.

- Invasión linfovascular (ILV): Varios estudios han demostrado que la presencia de IPN está asociado a un factor de mal pronóstico por el riesgo de recurrencia local e incluso es un factor de alto riesgo de recurrencia sistémica.

- El número de depósitos tumorales: Los depósitos tumorales (DT) o nódulos satélites, están ubicados en la grasa perirrectal y dentro del drenaje linfático del tumor primario. La mayoría de los DT podría deberse a IPV o IPN. Los DT deben ser clasificados como pN1c (94). El número de DT debe ser reportado, ya que se ha asociado con un riesgo menor de SG y SLE.

Un análisis multivariado demostró que los pacientes con pN0 sin nódulos satélites (NS) tienen 91.5% de SG a 5 años comparado con 37% en los pacientes con pN0 pero con la presencia de NS (P < 0.0001).

PRUEBAS DE PLATORMAS MULTIGENES.

Onco-type DX evalúa la presencia de 7 genes de alto riesgo de recurrencia y 5 genes de referencia como plataforma para clasificar en grupo de pronóstico: intermedio y alto riesgo de recurrencia. La validación clínica en pacientes con cáncer de Colón 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 predictiva 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.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA.

Antes de tratar a un paciente con Cáncer de colorectal deben tenerse en cuenta los siguientes datos:
1)Estadio Clínico
2)Estado funcional (ECOG/PS), edad y comorbilidades del pacientes
3)Objetivo terapéutico: Curación, paliación, mantenimiento.
4)Enfermedad de Debut o Recurrencia tras terapia curativa.
5)Presencia de síntomas acompañantes que requieran de otras especialidades.

6.4.1. Estadificación de cáncer de colon según la 8° edición - AJCC

SISTEMA DE ESTADIAJE AJCC – TNM 2017 (8° edición)

Tumor Primario (T)

TX	Tumor Primario no se puede evaluar.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasion de la lámina propia
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia.
T3	Tumor invade a través de la muscular propia los tejidos peri-colorrectales.
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.

REGION LA LIBERTAD V°B° DIRECCION DE SALUD

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 No hay metástasis distante.
M1 Metástasis distante en 1 o mas organos distantes o metástasis poeritoneal.
M1a Metástasis confinada a un órgano o sitio sin metástasis peritoneal (ej.: pulmón. Hígado, ovario, ganglio no regional).
M1b Metástasis en 2 o mas órganos o sitios sin metástasis peritoneal.
M1c Metástasis en la superficie peritoneal solo o con otro sitio u órgano metastásico.

ESTADIAJE:

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Cualq T	Cualq N	M1a
IVB	Cualq T	Cualq N	M1b

REGION LA LIBERTAD V°B° OPTO. ATENCION CLINICA ESPECIALIZADA GERENCIA REGIONAL De SALUD

IVC	Cualq T	Cualq N	M1c

ENFERMEDAD LOCALIZADA – LOCALMENTE AVANZADA

ESTADIO I (T1-2 N0M0):

- **Cirugía curativa:** Resección quirúrgica amplia y anastomosis. Esta puede realizarse de forma abierta o Laparoscópica (Recomendamos la segunda alternativa siempre y cuando el cirujano cuente con experiencia en esta cirugía, no exista enfermedad rectal o adherencias abdominales prohibitivas, no en obstrucción o perforación intestinal neoplásica).

✓ **Hemicolectomía**: Derecha o Izquierda de acuerdo a la ubicación del primario, pudiendo ser ampliada o no en función al compromiso de otras zonas colónicas (transverso, ángulo esplénico o hepático). El márgen quirúrgico recomendado es de 5cm.

✓ **Linfadenectomía**: Asociada siempre a la hemicolectomía. Los ganglios linfáticos deben ser identificados desde su origen o de los vasos que lo alimentan para el examen patológico. Se requiere resecar al menos 12 ganglios linfáticos para poder establecer el N del paciente, de no ser el caso se considera Resección insuficiente (R2).

✓ **Colectomía**: en pacientes portadores de cáncer de colon hereditario no polipósico deben de ir a una colectomía total.

* Si un tumor debuta en forma de obstrucción intestinal puede realizarse una cirugía en dos tiempos: primero la colostomía y luego la resección colónica o primero el Hartmann seguido del cierre de la colostomía y la anastomosis.

Rol de la ooforectomía

La metástasis ovárica aislada ocurre aproximadamente en el 1% de las mujeres con cáncer de colon, ambos al tiempo del diagnóstico y como un sitio de enfermedad metacrónica (167). La metástasis ovárica representa un factor de mal pronóstico; sin embargo, la resección completa de la metástasis aislada puede mejorar la sobrevida. Por otro lado, la ooforectomía profiláctica, no está recomendado durante la resección primaria del cáncer de colon.

ESTADIO II:

• EC IIA (T3N0M0 MSI-H ó dMMR):

✓ Cirugía tal como en Estadio I

✓ No requiere quimioterapia adyuvante solo Observación / seguimiento por 5 años.

• EC IIA (T3N0M0 MSI-L ó MSS sin factores de riesgo):

✓ Cirugía curativa

✓ Observación ó quimioterapia adyuvante con monoterapia:

• CAPECITABINA 1250 mg/m2 cada 12h por 14 días, en un intervalo de 21 días (ciclo). Tiempo establecido de 8 ciclos (6 meses).

V°B°

Factores de Riesgo: T3 con los siguientes factores:

- Anatomopatológicos:
  - Invasión vascular/ linfática / perineural
  - Grado histológico 3-4
  - Resección ganglionar < 12 ganglios
  - pT3c o pT3d (TNM) invasión > de 5 mm de la muscularis propia
  - Márgenes comprometidos, indeterminados o sin márgenes de seguridad
- Clínicos:
  - Debut obstructivo
  - Perforación
  - CEA preoperatorio > 5 ng /dl

- **EC IIA, IIB y IIC (T3N0M0 con factores de riesgo ó T4N0M0):**

✓ Cirugía curativa
✓ Observación ó quimioterapia adyuvante con:

- CAPECITABINA 1250 mg/m2 cada 12h por 14 días, cada 21 días por 8 ciclos (6 meses).
- FOLFOX ó XELOX por 6 meses
- Considerar RT en T4 con invasión a estructuras fijas.

- **EC III (Cualquier T y N1-2)**

✓ Cirugía curativa.
✓ Quimioterapia adyuvante:

- Esquemas a elegir:
- XELOX (Capecitabina + Oxaliplatino) cada 21 días, por 8 ciclos (6 meses)
- FOLFOX (5FU, Leucovorina, Oxaliplatino) cada 14 días, por 12 ciclos (6 meses).
- Capecitabina en caso de contraindicación de Oxaliplatino.

CRITERIOS PARA RECIBIR QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

- ECOG: 0-2.
- No antecedentes de coronopatía: Angina, antecedente de IMA, ICC (FEVI<55%).
- Tiempo a la cirugía menor a 12 semanas.
- No comorbilidad importante ni presencia de infección activa.
- Valor neutrófilos mayor a 1,500 y plaquetas mayor a 100,000.
- Creatinina y bilirrubina total menor o igual a 1.5 veces el límite normal.
- TGO y TGP menor o igual a 2.5 veces el límite normal.
- TAC tórax, abdomen y pelvis sin evidencia de enfermedad a distancia.

V°B°

*Cardiotoxicidad por 5 FU y derivados: Al igual que con otras toxicidades asociadas al 5 - FU, el riesgo de cardiotoxicidad también depende de la forma de administración. En general, el riesgo parece ser mayor con la infusión en comparación con los regímenes de bolo de 5-FU. Con los regímenes de bolo, la incidencia de cardiotoxicidad está entre 1.6 y 3%, con regímenes de infusión continua el rango de riesgo informado es de 2 a 18%.

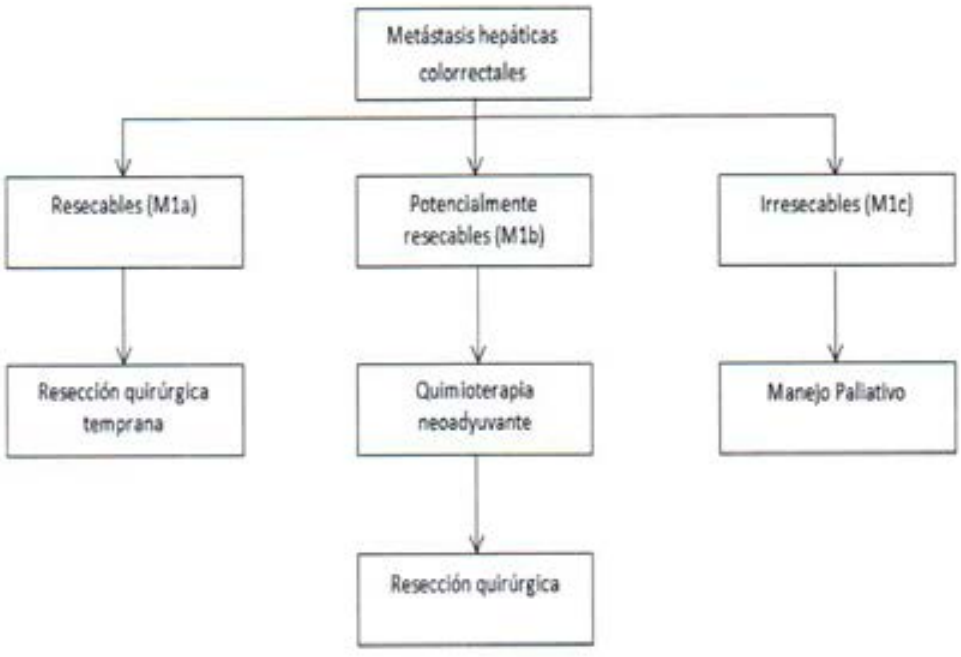
La edad mayor de 50 años, el antecedente de alguna enfermedad cardiaca, administración concomitante de otros fármacos con efectos secundarios cardíacos y la Radioterapia están considerados como factores de riesgo para presentar cardiotoxicidad por fluoropirimidina.

Por lo que se considera que los pacientes con dichos factores de riesgo deben tener evaluación por Cardiología con Electrocardiograma y Ecocardiografía antes del inicio de tratamiento.

ENFERMEDAD AVANZADA / METASTÁSICA

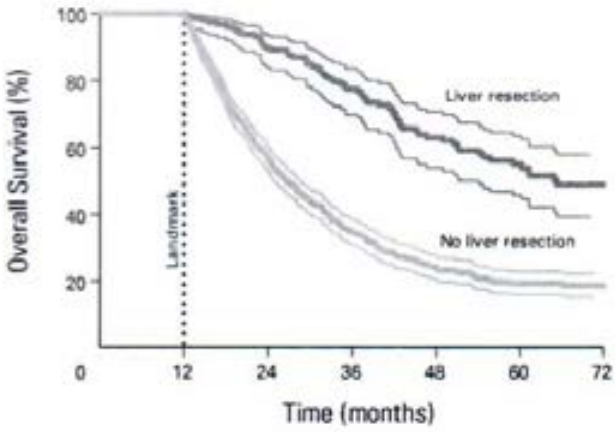
Debe de solicitarse mutación de RAS (KRAS, NRAS), BRAF y test para MSI y MMR.
Antes de tratar se deben de tener en cuenta estos condicionantes:

- Si el tumor es metastásico de debut o recidivante.
- Lugares de metástasis y si se tiene enfermedad medible o alta carga tumoral.
- Si es recidivante, valorar si recibió quimioterapia adyuvante y qué esquema.
- Tiempo transcurrido entre la cirugía curativa y la recidiva, así como el tiempo entre la recidiva y la fecha de término de la quimioterapia adyuvante.
- ECOG del paciente y comorbilidades, así como la edad.
- Lateralidad del tumor primario (derecho o izquierdo).



Tratamiento de Conversión del CCRm y la resección hepática secundaria potencialmente curativa.

De acuerdo a los datos internacionales alrededor de un 20% de los pacientes con cáncer colorrectal debutan con metástasis al momento del diagnóstico. De estos, un 25-30% presenta metástasis limitadas al hígado. Del grupo de pacientes con metástasis limitadas al hígado, entre un 25-33% son resecables de entrada (sin necesidad de terapia de conversión) y un 65-75% de los pacientes son irresecables. El grupo de pacientes irresecables sometidos a terapia de conversión logran entre un 10-40% de respuesta que les permite resecabilidad.
La importancia de la resección hepática en el tratamiento del CCRm radica en el significativo aumento de la mediana de sobrevida global y a 5 años y el potencial de cura en el grupo de pacientes sometidos a cirugía vs pacientes no resecados.



Patient status	Median OS (mo)	5-year OS rate
Resected	65.3	55.2%
Non-resected	26.7	19.5%
HR	0.35	Not reported

Cinco ensayos de fase II y III aleatorizados y controlados (CRYSTAL, OPUS, NORDIC 7, COIN y NCT01564810) de quimioterapia con o sin Cetuximab en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm inicialmente no resecables han informado sobre tasas de resección R0 secundarias.

CRITERIOS DE MAL PRONOSTICO (para metastasectomia)

Para metástasis hepáticas:

- Numero de metástasis mayor de 4 o tamaño tumoral de las metástasis mayores a 5 cm
- Mala localización por ejemplo en relación con la porta, no accesible.
- Afección de ganglios extra hepáticos.
- Debe de realizarse la resección total de la enfermedad metastásica teniendo en cuenta que el hígado remanente mantenga de forma adecuada la función hepática (>30%).
- No se recomiendan las resecciones de debulking
- Se puede valorar la re-resección.
- Se pueden combinar con técnicas de ablación por radiofrecuencia, embolización con

microesferas de Ytrio.

Para metástasis pulmonares:

• Similares criterios a escenario previamente descrito (salvo los específicos para hígado) (La supervivencia a los 5 años es de 30-40% con la metastasectomía).

Podemos resumir las situaciones más comunes en los siguientes escenarios:

a) Enfermedad sincrónica RESECABLE con metástasis hepática y/o pulmonar única:

Quimioterapia Neoadyuvante en grupos de buen pronóstico: su papel es controvertido, aunque cada vez hay más evidencias en su favor.

***Se define como SINCRÓNICA a aquella enfermedad en la cual coexisten a la vez el tumor primario colónico y una metástasis a distancia resecable.*

• SUGERENCIA: Resección del tumor primario y la metástasis al mismo tiempo (mismo acto quirúrgico), seguido de quimioterapia adyuvante por 6 meses.

• Realizar la adyuvancia sin fármacos biológicos reservando estos para una siguiente recidiva "no operable" (y así intentar CONVERTIRLA en resecable).

• Este escenario puede darse tanto en pacientes que debutan en estadio IV, como en aquellos que recidivan.

b) Enfermedad sincrónica POTENCIALMENTE RESECABLE con metástasis hepática (s) y/o pulmonar (es) - (Terapia de "CONVERSION"): Quimioterapia Neoadyuvante en grupos de mal pronóstico: administrar QT durante 2-3 meses y valorar resección quirúrgica. Pese al tratamiento QT no olvidar que la cirugía es la mejor opción terapéutica.

Puede haber tres escenarios clínicos:
1.- En pacientes KRAS, NRAS y BRAF no mutados:
Las opciones son FOLFIRI ó FOLFOX mas un anti EGFR (cetuximab ó Panitumumab).
2.- En pacientes KRAS ó NRAS mutado y BRAF no mutado:
Las opciones son FOLFOX mas Bevacizumab, XELOX mas Bevacizumab.
3.- En pacientes KRAS y NRAS no mutados con BRAF mutado:
Las opciones son FOLFOXIRI (en pacientes con buen estado general) ó FOLFOX mas Bevacizumab. XELOX más Bevacizumab puede ser también considerado.

- ✓ Reevaluación con imágenes cada 3 meses.
- ✓ Una vez considerada resecable: colectomía y resección de la enfermedad metastásica de forma sincrónica o secuencial.
- ✓ Se debe valorar quimioterapia adyuvante por 2 o 3 meses.

- ✓ Si en la neoadyuvancia se inició con quimioterapia + terapia biológica valorar seguir mismo esquema.
- ✓ Si en la neoadyuvancia no se utilizó fármaco biológico, continuar sin usar dicha terapia.

c) Enfermedad sincrónica NO RESECABLE con metástasis hepática y/o pulmonar , Recurrente, Recidivante o EC:IV

Tener el estado de las mutaciones del gen KRAS, NRAS, BRAF, además del test MMR/MSI y la localización del tumor primario.

En Primera Línea de tratamiento: La finalidad al escoger el esquema de quimioterapia es conseguir la **máxima respuesta inicial,** siendo necesario tener el estado de las mutaciones de los genes KRAS, NRAS y BRAF además de la prueba MMR/MSI y la localización del tumor primario.

1.- En pacientes KRAS, NRAS y BRAF no mutados, de localización izquierda:
Las opciones son FOLFIRI ó FOLFOX-6 más terapia anti-EGFR (Cetuximab ó Panitumumab).
2.- En pacientes KRAS, NRAS y BRAF no mutados, de localización derecha:
Las opciones son FOLFIRI ó FOLFOX-6 más Bevacizumab.
3.- En pacientes KRAS ó NRAS mutado y BRAF no mutado:
Las opciones son FOLFOX mas Bevacizumab ó XELOX mas Bevacizumab.
4.- En pacientes KRAS y NRAS no mutados con BRAF mutado:
La opción que ha demostrado mayor beneficio es FOLFOXIRI más Bevacizumab en pacientes seleccionados con un buen estado general. FOLFOX ó XELOX más Bevacizumab pueden ser también considerados.
5. Capecitabina + Bevacizumab: Es Otra opción en primera línea, no de elección seria en ancianos con comorbilidad que impidan las poliquimioterapias o en ancianos con dependencia para AIVD (actividades instrumentales de la vida diaria).

Segunda linea de tratamiento:

➢ Se puede volver a incluir un esquema con 5-FU en asociación con CPT-11/Irinotecan (FOLFIRI) u Oxaliplatino (FOLFOX), según lo recibido en primera línea. Si se utilizó en 1ª línea un esquema de quimioterapia con Oxaliplatino (XELOX ó FOLFOX) utilizar en 2ª línea un esquema basado en CPT11/Irinotecan (FOLFIRI) o CPT-11 en monoterapia (alternativa) y viceversa.
➢ Asociar anticuerpo monoclonal al esquema de quimioterapia según estatus mutacional y el utilizado en la primera línea. Si se utilizó Bevacizumab en 1a línea y el tumor es KRAS/NRAS no mutado, asociar Cetuximab ó Panitumumab. Si por el contrario, se utilizó un anti-EGFR en primera línea, puede utilizarse Bevacizumab.
➢ También pueden considerarse ziv-aflibercept ó Ramucirumab + FOLFIRI ó Irinotecan monodroga.
➢ En caso de pacientes con BRAF mutado y KRAS/NRAS no mutado; puede indicarse Cetuximab ó Panitumumab + Vemurafenib en asociación con Irinotecan.
➢ En caso de pacientes con dMMR/MSI-H se puede utilizar inmunoterapia con Nivolumab ó Pembrolizumab.

V°B°

➢ Capecitabina en monoterapia si la situación basal ó estado del paciente contraindican la poliquimioterapia.

Tercera línea de tratamiento:

➢ CPT-11/Irinotecan + Cetuximab: si no se empleó antes en KRAS/NRAS no mutados
➢ XELOX o FOLFOX: si las opciones anteriores han sido esquemas con CPT-11/Irinotecan Regorafenib
➢ En caso de pacientes con dMMR/MSI-H se puede utilizar inmunoterapia con Nivolumab ó Pembrolizumab.
➢ Panitumumab ó Cetuximab monodroga si no se utilizaron antes en KRAS/NRAS no mutados.

d) Enfermedad Recurrente / Recidivante

En este escenario interesa conocer si la recidiva fue la primera tras la cirugía del tumor primario (EC II - III), o si esta recidiva se produjo luego de la resección del primario + metástasis (EC IV).
La definición clásica de "adyuvancia" se puede entender como el tratamiento de consolidación brindado al paciente luego de la cirugía curativa del tumor primario en estadios II-III. Cuando se da un tratamiento de consolidación post resección de una (s) metástasis, se podría denominar "meta-adyuvancia".

1. < 12 meses después de la QT adyuvante (estadios II-III):

a. Iniciar tratamiento en contexto de primera línea de acuerdo a los escenarios arriba planteados.

b. Si progresión o recidiva tras 1era Línea emplear para la 2ª línea un quimioterápico base diferente: Si se utilizó primero esquema con oxaliplatino, debe emplearse luego uno con irinotecan; y viceversa) +/- fármaco biológico.

2. > 12 meses después de la última QT adyuvante (est II-III y IV):

a. Se podría RE-INDUCIR con el esquema previamente empleado o con aquel que brindó mayor respuesta (ILP: Intervalo libre de progresión).

b. Considerar asociar un fármaco biológico de acuerdo al estado mutacional del RAS.

e) MANEJO PALIATIVO:

Se considera un paciente paliativo cuando éste ya ha agotado la gran mayoría de las líneas terapéuticas y la enfermedad ha progresado o continúa progresando, o cuando su estado funcional (ECOG) no es el idóneo para poder tolerar un tratamiento oncológico activo.

V°B°

Situaciones a valorar:

i) Insuficiencia hepática secundaria a metástasis: Manejo de soporte con hidratación, corticoterapia, corrección de déficit de coagulación (vitamina K), manejo de encefalopatía hepática.

ii) Carcinomatosis peritoneal: Si debuta de forma obstructiva y el paciente se halla recibiendo tratamiento oncológico activo, realizar cirugía paliativa de urgencia (colostomía de descarga) y luego valorar continuar tratamiento con una nueva línea metastásica. Si se presenta sin obstrucción manejo con quimioterapia sistémica.

iii) Optimizar nutrición

iv) Situación de últimos días: valorar la sedación paliativa si apareciera algún signo de sufrimiento en contexto ortotanásico.

SITUACIÓN ESPECIAL: PACIENTE ANCIANO (>70 años):

- En adyuvancia o en enfermedad metastásica Tratamiento igual si es independiente para las AIVD, no comorbilidad, no síndromes geriátricos.
- Contraindicados esquemas de 5FUen si padece enfermedad coronaria severa; además del riesgo de descompensación (DM, HTA, EPOC y otras enf crónicas) con las diarreas severas, neutropenias febriles o emesis graves.
- Debe tenerse precaución con el Bevacizumab en pacientes > 70 años con antecedentes de eventos trombóticos arteriales (IAM, ACVA, isquemia arterial), ya que aumenta el riesgo de sufrir un nuevo episodio trombótico arterial.

ESQUEMAS RECOMENDADOS

FOLFOX-6 (nivel de evidencia: I)

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

Repetir cada 2 semanas

FOLFOX-4 (nivel de evidencia: I)

- Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día1.
- Leucovorina 200 mg/m² EV inf 2h día 1-2 (*)
- 5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1-2.
- 5-FU 600 mg/m² EV inf 22h días 1-2
- Administrar en "Y" con Oxaliplatino

Repetir cada 2 semanas

FLOX (nivel de evidencia: I)

- Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día 1-15-29.
- Leucovorina 500 mg/m² EV inf 2h semanal x 6 (*).
- 5-FU 500 mg/m² EV bolo semanal x 6.

(*) Administrar en "Y" con oxaliplatino.
Un ciclo consta de 8 semanas, se administran 3 ciclos.

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

- Leucovorina 500mg/m² EV bolo día 1.
- 5-FU 500mg/m² EV bolo día 1.

Un ciclo consta de 8 semanas, se administran 4 ciclos.

CAPECITABINE (nivel de evidencia: II)

- Capecitabine 1000 – 1250 mg/d VO bid días 1-14, cada 3 semanas por 24 semanas.

CAPOX: (nivel de evidencia: II)

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

Cada 3 semanas por 24 semanas

Tratamiento de la Enfermedad Metastásica y Recurrente

REGIMENES 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 (Capecitabina y UFT), existe mayor experiencia con Capecitabina que con UFT (uracilo + tegafur).

5-FU/LEUCOVORINA (De Gramont) (nivel de evidencia: II)

- Leucovorina 200 mg/m² EV inf 2h día 1-2.
- 5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1-2.
- 5-FU 600 mg/m² EV inf 22h día 1-2.

Cada 2 semanas.

5-FU/ LEUCOVORINA (AIO) (Nivel de evidencia: II)

- Leucovorina 500 mg/m² EV inf 2h día 1-8-15-22-29-36.
- 5-FU 2600 mg/m² EV inf 24h día 1-8-15-22-29-36.
- Repetir en el QT 50.

5-FU/LEUCOVORINA (Roswell-Park) (Nivel de evidencia: II)

- Leucovorina 500 mg/m² EV inf 2h día 1-8-15-22-29-36.
- 5-FU 500 mg/m² EV bolo día 1-8-15-22-29-36.
- Repetir cada 8 semanas.

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

(Nivel de evidencia: II)

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

(Nivel de evidencia: II)

- Leucovorina 20 mg/m² EV inf 2h día 1.
- 5-FU 500 mg/m² EV bolo día 1.
- Repetir de manera semanal.

(Nivel de evidencia: II)

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

COMBINACIONES CON OXALIPLATINO:

FOLFOX 6 (Nivel de evidencia: II)

- Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día 1.
- Leucovorina 400 mg/m² EV inf 2h día 1.
- 5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1.
- 5-FU 2400 mg/m² EV inf 46-48h día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

FOLFOX-4 (nivel de evidencia: I)

- Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día1.
- Leucovorina 200 mg/m² EV inf 2h día 1-2 (*)
- 5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1-2.
- 5-FU 600 mg/m² EV inf 22h días 1-2
- Administrar en "Y" con Oxaliplatino

Repetir cada 2 semanas

CAPOX (Nivel de evidencia: II).

- Oxaliplatino 130 mg/m² EV inf 2h día 1.
- Capecitabine 2000 mg/m² /d VO dos veces al día 1-14.

Repetir casa 3 semanas.

COMBINACIONES CON IRINOTECAN

FOLFIRI (Nivel de evidencia: II).

- 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/m² EV inf 46-48 h día 1-2.
(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

IROX (Nivel de evidencia: II).
• Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día 1.
• Irinotecan 200 mg/m² EV inf 90 min día 1.
Repetir cada 3 semanas

CAPIRI (Nivel de evidencia: II).
• Capecitabina 1000 mg/m² VO dos veces al dia 2-14
• Irinotecan 250 mg/m² EV inf 90 min día 1.
Repetir cada 3 semanas (se recomiendan 10 ciclos como maximo)

FOLFOXIRI (Nivel de evidencia: II).
• Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día 1.
• Irinotecan 165 mg/m² EV inf 30-90 min día 1.
• Leucovorina 400 mg/m² EV inf 30-90 min día 1.
• 5-FU 3200 mg/m² EV inf 46-48 h día 1-2.
(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

CAPECITABINE (nivel de evidencia: II)
• Capecitabine 1000 - 1250mg/d VO bid días 1-14
Cada 3 semanas por 24 semanas.

ESQUEMAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Estudio fase II, ASPECCT, enroló 999 pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS WT con refractariedad a quimioterapia para comparar Cetuximab y Panitumumab. 499 pacientes recibieron Panitumumab y 500 recibieron Cetuximab, la mediana de SG fue 10.4 meses (IC 95%, 9.4 - 11.6) con Panitumumab y 10 meses con Cetuximab (IC 95% 0.84-1.11). La incidencia de efectos adversos de cualquier grado y grado 3 - 4 fue similar en ambos grupos, la toxicidad dérmica grado 3 - 4 ocurrió en 62 (13%) pacientes del grupo que recibió Panitumumab y 48 (10%) del grupo que recibió Cetuximab. Las reacciones asociadas a infusión grado 3 - 4 fueron menores en el grupo de Panitumumab (< 0.05% vs 2%).

El ensayo de fase III CALGB / SWOG 80405 encontró que los pacientes con KRAS WT del lado derecho (ciego a flexura hepática) tenían una SG más prolongada si se trataban con Bevacizumab que si se trataban con Cetuximab en primera línea (HR 1.36, IC 95%, 0.93 - 1.99, p=0.10), mientras que los pacientes del lado izquierdo (flexión esplénica) tenían una SG más prolongada si se trataban con Cetuximab al compararse con Bevacizumab (HR 0.77, IC 95%, 0.59 - 0.99; p=0,04). La SG se prolongó con Cetuximab vs Bevacizumab en los tumores

del lado izquierdo (39,3 meses frente a 32,6 meses) pero se acortó en los tumores del lado derecho (13,6 meses frente a 29,2 meses).

CETUXIMAB (solo para portadores de RAS no mutado):

CETUXIMAB + FOLFOX-6 (nivel de evidencia: I)

• Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2h, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.

1 hora después:

• Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día 1.
• Leucovorina 400 mg/m² EV inf 2h día 1.
• 5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1.
• 5-FU 2400 mg/m² EV inf 22h día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino cada 2 semanas.

CETUXIMAB + IRINOTECAN (nivel de evidencia: I)

• Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 h, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.

1 hora después:

• Irinotecan 125mg/m2 EV inf 1h semanal.

CETUXIMAB + FOLFIRI

• Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 h, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.

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/m² EV inf 46-48h día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino. Repetir cada 2 semanas

Se puede evaluar la respuesta al tratamiento en enfermedad metastásica cada 2 meses.

CETUXIMAB

•Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 horas, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.

Repetir cada 2 semanas

Esquemas con Panitumumab.

La dosis recomendada de Panitumumab es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión, Panitumumab se debe diluir en una solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml. Administrado en 60 minutos.

PANITUMUMAB + FOLFOX 6 (solo para portadores de RAS no mutado): (evidencia: I)

• Panitumumab	6 mg/kg	EV inf 1h	día 1.
• Oxaliplatino	85 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
• Leucovorina	400 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
• 5-FU	400 mg/m²	EV bolo	día 1.
• 5-FU	2400 mg/m²	EV inf 22h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Cada 2 semanas.

PANITUMUMAB + FOLFIRI (solo para portadores de RAS no mutado): (evidencia: I)

• Panitumumab	6 mg/kg	EV inf 1h	día 1.
• 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/m²	EV inf 46-48h	día 1-2.

Repetir cada 2 semanas

PANITUMUMAB monoterapia (solo para portadores de RAS no mutado): (evidencia: I)

• Panitumumab 6 mg/kg EV inf 1 h cada 2 semanas.
Repetir cada 2 semanas

Esquemas con Ramucirumab.

RAMUCIRUMAB + FOLFIRI

•Ramucirumab	8mg/kg:	EV	inf 1h	día 1.
•Irinotecan	180mg/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/m²	EV	inf 46-48h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino, repetir cada 2 semanas
Se puede evaluar la respuesta al tratamiento en enfermedad metastásica cada 2 meses.

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 (nivel de evidencia: I)

• Bevacizumab	5 mg/kg	EV	día 1.
• Oxaliplatino	85 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
• Leucovorina	400 mg/m²	EV inf 2h	día 1.

• 5-FU	400 mg/m²	EV bolo	día 1.
• 5-FU	600 mg/m²	EV inf 22h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Cada 2 semanas.

BEVACIZUMAB + FOLFIRI (nivel de evidencia: I)

• Bevacizumab	5 mg/kg	EV inf 10 min	día 1.
• 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/m²	EV inf 46-48h	día 1-2.

Repetir cada 2 semanas

BEVACIZUMAB + CAPOX (nivel de evidencia: I)

• Bevacizumab	7.5 mg/kg	EV inf 15 min	día 1.
• Oxaliplatino	130 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
• Capecitabina	2000 mg/m² /d	VO dos veces al día 1-14.	

Repetir cada 3 semanas

BEVACIZUMAB + CAPOX (nivel de evidencia: I)

• Bevacizumab	7.5 mg/kg	EV inf 15 min	día 1.
• Capecitabina	2000 mg/m² /d	VO dos veces al día 1-14.	

Repetir cada 3 semanas

BEVACIZUMAB + FOLFOXIRI (Nivel de evidencia: II).

• Bevacizumab	5 mg/kg	EV inf 10 min	día 1.
• Oxaliplatino	85 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
• Irinotecan	165 mg/m²	EV inf 30-90 min	día 1.
• Leucovorina	400 mg/m²	EV inf 30-90 min	día 1.
• 5-FU	3200 mg/m²	EV inf 46-48 h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

Esquemas con Ziv-Aflibercept II línea post Bevacizumab.
ZIV-AFLIBERCEPT + FOLFIRI

•Ziv- aflibercept	4mg/kg	EV	inf 1h	día 1.
•Irinotecan	180mg/m²	EV	inf 30-90 min	día 1.
•Leucovorina	400mg/m²	EV	inf 30-90 min	día 1.
•5-FU	400 mg/m²	EV	bolo	día 1.
•5-FU	2400 mg/m²	EV	inf 46-48h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino repetir cada 2 semanas

Esquemas con Regorafenib III línea post Bevacizumab.

REGORAFENIB

•Regorafenib 160 mg VO/d día 1 al 21.
Ciclos de 28 días.

Esquemas con Trifluridine + Tipiracil.

TRIFLURIDINE + TIPIRACIL

•Trifluridine + Tipiracil 35 mg/m2 (máx. 80mg dosis basados en Trifluridine) V0/12 hs día 1-5 y 8-12. Ciclo de 28 dias.

Esquemas con Pembrolizumab III línea.

PEMBROLIZUMAB

•Pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas.

Esquemas con Nivolumab.

NIVOLUMAB

•Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas ó Nivolumab 240 mg cada 2 semanas.

TRATAMIENTO PARA CÁNCER DE RECTO.

PRINCIPIOS DE CIRUGÍA

1. Excision transanal

Criterios:

- Menos del 30% de la circunferencia del recto
- Menos de 3 cm en tamaño
- Márgenes libre (>3 mm)
- Móvil, no fijo
- Dentro de los 8 cm del margen anal
- Pólipo removido endoscópicamente con cáncer o patología indeterminada
- No invasión linfovascular o infiltración perineural
- Bien o moderadamente diferenciados
- No evidencia de linfaadenopatías en imágenes de estudio
- Cuando la lesión puede ser adecuadamente identificada en el recto, la resección transanal endoscopio por microcirugía (TEM) puede ser usada.

2. Resección transabdominal: resección abdominoperineal o resección anterior baja o anastomosis colo-anal usando Excisión mesorectal total.

- El tratamiento quirúrgico debe ser precedido de una proctoscopia rígida.

- Remover el tumor primario con adecuados márgenes
- Tratamiento del drenaje linfático por Excisión mesorectal total
- Conservar integridad del órgano en lo posible
- Cirugía debe ser 5 a 12 semanas después de haber culminado la quimiorradiación neoadyuvante
- Excisión mesorectal total:
- Reduce la tasa de margen radial positivo
- Se debe extender 4-5 cm debajo margen distal del tumor para una adecuada excisión mesorectal total
- En cáncer de recto distal (<5 cm del margen anal), márgenes de la pared intestinal distal de 1-2 cm puede ser aceptable, debe ser confirmado por muestra por congelación.
- Movilización rectal completa permite un margen distal negativo y una adecuada excisión mesorectal.
- Laparoscopia ha sido asociada con similares resultados comparados a cirugía abierta, la resección mínimamente invasiva puede ser considerada en base a los siguientes principios:
- El cirujano debe tener experiencia en realizar proctectomia mínimamente invasiva con excisión mesorectal total.
- No está indicado en enfermedad localmente avanzada con amenaza o alto riesgo del margen circunferencias basados en el estadiaje. Para estos tumores de alto riesgo cirugía abierta es preferida.
- No está indicado en obstrucción intestinal aguda o perforación por cáncer.

3. Diseccion ganglionar

- Se debe hacer biopsias o remover nódolos clínicamente sospechosos más allá del campo de resección si es posible.
- Extender la resección, no está indicado en la ausencia de nódulos clínicamente sospechosos.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

- Los campos de radioterapia incluyen el tumor y al lecho del tumor, con 2 a 5 cm de margen, los ganglios presacros y ganglios iliacos internos. Los ganglios iliacos externos deben ser incluidos para tumores T4 incluyendo las estructuras anteriores.
- Múltiples campos de radioterapia deberían ser usados (generalmente 3 a 4 campos). El posicionamiento y otras técnicas para minimizar el volumen de intestino delgado en los campos debe ser propuesto.
- Para pacientes post operados tratados por resección abdominoperineal, la herida operatoria debería ser incluida dentro de los campos.
- Terapia de radiación por intensidad modulada (IMRT) debería ser usado en el contexto de un estudio clínico o en una situación clínica única tal como reirradiación de pacientes previamente tratados con enfermedad recurrente o con situaciones anatómicamente únicas.

Dosis de radiación:

* 45 – 50 cGy en 25-28 fracciones a la pelvis

REGION LA LIBERTAD V°B° DPTO. ATENCION MEDICA ESPECIALIZADA GERENCIA REGIONAL DE SALUD BELEN

* Para canceres resecables, después de 45 cGy, un Boost en el lecho tumoral con un margen de 2 cm de 5.4 Gy en 3 fracciones puede ser considerado para radiación preoperativo y 5.4-9.0 Gy en 3-5 fracciones para radiación postoperatoria.
*Dosis de intestino delgado debe ser limitado a 45 Gy.

- Terapia de radiación de curso corto (25 Gy en 5 fracciones) con cirugía dentro de 1 a 2 semanas de completar terapia pueden también ser considerados para pacientes con ultrasonido o resonancia magnética pélvica con estadio T3 rectal.
- Para canceres irresecables, altas dosis de más de 54 Gy pueden ser requeridas si la técnica es posible.
- En pacientes con limitado número de metástasis de hígado o pulmón, radioterapia al sitio de metástasis puede ser considerado en casos seleccionados o en el contexto de un estudio clínico. Radioterapia no deberá ser usada en lugar de una resección quirúrgica.
- Las técnicas pueden incluir radioterapia en 3D, IMRT, o Terapia de radiación corporal estereotáxica (SBRT)

Manejos de efectos adversos:
Pacientes mujeres debe ser considerado para dilatadores vaginales e instruidas en los síntomas por estenosis vaginal.
Pacientes varones deben ser orientados en riesgos de infertilidad y ofrecerle información en preservación de esperma.
Pacientes mujeres deben ser aconsejadas en riesgos de infertilidad y proveerles información de preservación de ovocitos, óvulos o tejido ovárico previo al tratamiento.

EC I: Cirugía.
T1 -2, N0: Excisión transanal si es apropiado o Resección transabdominal

EC II – III:
Los siguientes pacientes, tiene la opción de recibir quimioradiación, radioterapia o quimioterapia.
1.T3-4, N0
2.qT (cualquiera), N1-2
3.Lesion irresecable
4.Medicamente inoperable

A.Quimioradiación:

A.1. Radioterapia + infusión continúa de 5 FU:

5-FU 225 mg/m2 inf 24h 5 o 7 días por semana durante la radioterapia.

A.2. Radioterapia + Capecitabina

Capecitabina 825 mg/m2 dos veces por día, 5 días por semana durante la radioterapia.

A.3. Radioterapia + 5/FU Leucovorina (FUMIR)

5-FU 400 mg/m2 EV bolo + Leucovorina 20 mg/m2 EV bolo por 4 días durante la semana 1 y 5 de la radioterapia.

B. Radioterapia

B.1. Curso corto de radioterapia (no recomendado para tumores T4)

C. Quimioterapia

CAPOX (nivel de evidencia: II)

- Oxaliplatino 130mg/m2 EV en 2 horas, día 1.
- Capecitabina 1000mg/m2 VO BID día 1 al 14.

Cada 3 semanas por 24 semanas.

FOLFOX 6

• Oxaliplatino	85 mg/m²	EV	inf 2h	día 1.
• Leucovorina	400 mg/m²	EV	inf 2h	día 1.
• 5-FU	400 mg/m²	EV	bolo	día 1.
• 5-FU	2400 mg/m²	EV	inf 46 - 48h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino. Repetir cada 2 semanas

5FU/leucovorina o Capecitabina

• Capecitabina	1000 – 1250mg/d	VO bid	días 1 - 14 cada 3 semanas
• Leucovorina	500 mg/m²	EV inf 2h	día 1 – 8 – 15 – 22 – 29 – 36
• 5-FU	500 mg/m²	EV bolo	día 1 – 8 – 15 – 22 – 29 – 36

Repetir cada 8 semanas.

Respuesta a la neoadyuvancia:

- Los pacientes que recibieron quimioradiación deben ser sometidos a cirugía dentro de las 5 a 12 semanas de terminado el tratamiento.
- Pacientes deben ser evaluados con Resonancia magnética Abdomen y pelvis con contraste luego de la neoadyuvancia.

Adyuvancia:

- Todos los pacientes con estadio clínico II y III que hayan recibido neoadyuvancia con quimioradiación deben recibir adyuvancia, a pesar de los resultados patológicos
- Los esquemas recomendados son CAPOX o FOLFOX. 5 FU/leucovorina o Capecitabina pueden ser usados en adyuvancia y pueden ser especialmente apropiados en paciente que respondieron a la terapia neoadyuvante con 5 FU o Capecitabina.
- El inicio de la adyuvancia debe iniciarse tan pronto como sea médicamente posible.
- La duración del tratamiento adyuvante debe ser de 6 meses. Cuando se haya administrado tratamiento neoadyuvante puede ser de 4 meses.

REGIÓN LA LIBERTAD V°B° OFTO. ATENCIÓN MEDICA ESPECIALIZADA GERENCIA REGIONAL DE SALUD IREN NORTE

EC IV:

- Para pacientes con lesión primaria rectal resecable y metástasis sincrónicas resecables puede ser tratado con resección escalonada o simultánea.
- Para pacientes presentando metástasis irresecable y un tumor primario intacto que no está obstruido, la quimioterapia sistema es preferida.

Terapia local de las metástasis

• Si la resección no es posible, la ablación guiada por imágenes o terapia de radiación estereotáxica corporal son razonables opciones.

• La infusión hepática arterial, radioembolización y quimioembolización arterial transcateter tiene similar eficacia en metástasis del hígado.

• Pacientes con oligometástasis del hígado o del pulmón puedes ser considerados para terapia de ablación.

• Las terapias ablativas incluyen ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, crioablación, inyección percutánea de etanol y electrocoagulación.

Terapia sistémica:

• Se recomienda fuertemente definir el genotipo del tejido tumoral en cáncer colorectal metastásico para RAS (KRAS exón 2 o no exón 2, NRAS) y BRAF al diagnóstico de la enfermedad en estadio IV.

• Todos los pacientes con tumores tipo RAS no mutado puede ser considerados para terapia con Cetuximab o Panitumumab.

• Se recomienda Pembrolizumab o Nivolumab como opción de tratamiento en cáncer colorectales con Reparación de los errores de emparejamiento deficiente (Mismatch repair deficient) en segunda o tercera línea.

• Los siguiente esquemas están consideradas para terapia sistémica:

REGIMENES 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 (Capecitabina y UFT), existe mayor experiencia con Capecitabina que con UFT.

5-FU/LEUCOVORINA (De Gramont) (nivel de evidencia: II)

Leucovorina	200 mg/m²	EV	inf 2h	día 1-2.
5-FU	400 mg/m²	EV	bolo	día 1-2.
5-FU	600 mg/m²	EV	inf 22h	día 1-2.

Cada 2 semanas.

5-FU/ LEUCOVORINA (AIO) (Nivel de evidencia: II)

Leucovorina	500 mg/m²	EV	inf 2h	día 1-8-15-22-29-36.

5-FU 2600 mg/m² EV inf 24h día 1-8-15-22-29-36.
Repetir en el QT 50.

5-FU/LEUCOVORINA (Roswell-Park) (Nivel de evidencia: II)
Leucovorina 500 mg/m² EV inf 2h día 1-8-15-22-29-36.
5-FU 500 mg/m² EV bolo día 1-8-15-22-29-36.
Repetir cada 8 semanas.

5-FU/LV EN INFUSION BISEMANAL SIMPLIFICADO (sLV5FU2) (Nivel de evidencia: II)
Leucovorina 400 mg/m² EV inf 2h día 1.
5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1.
5-FU 2400 mg/m² EV inf continuadía 1-2.
Repetir cada 2 semanas.

Leucovorina 20 mg/m² EV inf 2h día 1.
5-FU 500 mg/m² EV bolo día 1.
Repetir de manera semanal.
(Nivel de evidencia: II)

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

COMBINACIONES CON OXALIPLATINO:

FOLFOX 6 (Nivel de evidencia: II)
Oxaliplatino 85 mg/m² EV inf 2h día 1.
Leucovorina 400 mg/m² EV inf 2h día 1.
5-FU 400 mg/m² EV bolo día 1.
5-FU 2400 mg/m² EV inf 46-48h día 1-2.
(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

CAPOX (Nivel de evidencia: II).
Oxaliplatino 130 mg/m² EV inf 2h día 1.
Capecitabina 2000 mg/m²/d VO BID veces al día 1-14.
Repetir cada 3 semanas.

COMBINACIONES CON IRINOTECAN

FOLFIRI (Nivel de evidencia: II).
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/m²	EV	inf 46-48h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

IROX (Nivel de evidencia: II).

Oxaliplatino	85 mg/m²	EV	inf 2h	día 1.
Irinotecan	200 mg/m²	EV	inf 90 min	día 1.

Repetir cada 3 semanas

FOLFOXIRI (Nivel de evidencia: II).

Oxaliplatino	85 mg/m²	EV	inf 2h	día 1.
Irinotecan	165 mg/m²	EV	inf 30-90 min	día 1.
Leucovorina	400 mg/m²	EV	inf 30-90 min	día 1.
5-FU	3200 mg/m²	EV	inf 46-48 h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

CAPECITABINA (nivel de evidencia: II)

Capecitabina 1000 - 1250mg/d VO bid días 1-14 cada 3 semanas por 24 semanas.

ESQUEMAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

Regímenes con anticuerpos monoclonales:

Esquemas con Panitumumab.

La dosis recomendada de Panitumumab es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas. Antes de la infusión, Panitumumab se debe diluir en una solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml. Administrado en 60 minutos.

PANITUMUMAB + FOLFOX 6 (solo para RAS no mutado) (nivel de evidencia: I)

Panitumumab	6 mg/kg	EV inf 1h	día 1.
Oxaliplatino	85 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
Leucovorina	400 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
5-FU	400 mg/m²	EV bolo	día 1.
5-FU	2400 mg/m²	EV inf 22h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Cada 2 semanas.

PANITUMUMAB + FOLFIRI (solo para RAS no mutado) (nivel de evidencia: I)

Panitumumab	6 mg/kg	EV inf 1h	día 1.
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/m²	EV inf 46-48h	día 1-2.

Repetir cada 2 semanas

PANITUMUMAB monoterapia (solo para RAS no mutado) (nivel de evidencia: I)

Panitumumab	6 mg/kg EV	inf 1 h	cada 2 semanas.

Repetir cada 2 semanas

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 6 (nivel de evidencia: I)

Bevacizumab	5 mg/kg	EV	día 1.
Oxaliplatino	85 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
Leucovorina	400 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
5-FU	400 mg/m²	EV bolo	día 1.
5-FU	600 mg/m²	EV inf 22h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.

Cada 2 semanas.

BEVACIZUMAB + FOLFIRI (nivel de evidencia: I)

Bevacizumab	5 mg/kg	EV inf 10 min	día 1.
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/m²	EV inf 46-48h	día 1-2.

Repetir cada 2 semanas

BEVACIZUMAB + CAPOX (nivel de evidencia: I)

Bevacizumab	7.5 mg/kg	EV inf 15 min	día 1.
Oxaliplatino	130 mg/m²	EV inf 2h	día 1.
Capecitabina	2000 mg/m² /d	VO bid	día 1-14.

Repetir cada 3 semanas

BEVACIZUMAB + CAPOX (nivel de evidencia: I)

Bevacizumab	7.5 mg/kg	EV inf 15 min	día 1.
Capecitabina	2000 mg/m²/d	VO bid	día 1-14.

Repetir cada 3 semanas

BEVACIZUMAB + FOLFOXIRI (Nivel de evidencia: II).



Bevacizumab	5 mg/kg	EV	inf 10 min	día 1.
Oxaliplatino	85 mg/m²	EV	inf 2h	día 1.
Irinotecan	165 mg/m²	EV	inf 30-90 min	día 1.
Leucovorina	400 mg/m²	EV	inf 30-90 min	día 1.
5-FU	3200 mg/m²	EV	inf 46-48 h	día 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino.
Repetir cada 2 semanas

CETUXIMAB (solo para portadores de RAS no mutado):

CETUXIMAB + FOLFOX-6 (Nivel de evidencia: I)
Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 hs, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó
Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.
1 hora después:

Oxaliplatino	85 mg/m² EV inf 2h día 1.
Leucovorina	400 mg/m² EV inf 2h día 1.
5-FU	400 mg/m² EV bolodía 1.
5-FU	2400 mg/m² EV inf 22hdía 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino cada 2 semanas.

CETUXIMAB + IRINOTECAN (nivel de evidencia: I)

Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 hs, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó
Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.
1 hora después:

Irinotecan	125mg/m2 EV inf 1h semanal.

CETUXIMAB + FOLFIRI
Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 hs, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó
Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.
1 hora después:
FOLFIRI (si no recibió Irinotecan previamente).

Irinotecan	180mg/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 bolodía 1.
5-FU	2400 mg/m² EV inf 46-48hdía 1-2.

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino
repetir cada 2 semanas
Se puede evaluar la respuesta al tratamiento en enfermedad metastásica cada 2 meses.

CETUXIMAB
Cetuximab 400mg/m2 en la primera infusión EV 2 hs, luego 250 mg/m 2 EV 60 min semanal ó
Cetuximab 500 mg/m2 EV 2hs día 1 y luego cada 2 semanas.
Repetir cada 2 semanas



Esquemas con Ramucirumab.

RAMUCIRUMAB + FOLFIRI

Ramucirumab	8mg/kg:	EV	inf 1h	día 1.
Irinotecan	180mg/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 bolodía 1.			
5-FU	2400 mg/m² EV inf 46-48hdía 1-2.			

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino
repetir cada 2 semanas
Se puede evaluar la respuesta al tratamiento en enfermedad metastásica cada 2 meses.

Esquemas con Ziv-Aflibercept II línea post Bevacizumab.

ZIV-AFLIBERCEPT + FOLFIRI

Ziv- aflibercept	4mg/kg:	EV	inf 1h	día 1.
Irinotecan	180mg/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 bolodía 1.			
5-FU	2400 mg/m² EV inf 46-48hdía 1-2.			

(*) Administrar en "Y" con Oxaliplatino
repetir cada 2 semanas

Esquemas con Regorafenib III línea post Bevacizumab.

REGORAFENIB

Regorafenib 160 mg VO/d día 1 al 21.
Ciclos de 28 días.

Esquemas con Trifluridine + Tipiracil.

TRIFLURIDINE + TIPIRACIL

Trifluridine + Tipiracil 35 mg/m2 (max 80mg dosis basados en trifluridine) V0/12 hs día 1-5 y 8-12.
Ciclos de 28 días.

Esquemas con Pembrolizumab III línea.

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas.

Esquemas con Nivolumab.

NIVOLUMAB
Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas ó Nivolumab 240 mg cada 2 semanas.

Interconsultas:
•cirugía oncológica de colón e Hígado.
•Neumología.
•Radioterapia.
•Gastroenterología.
•Anestesiología.
•Unidad de Radiología Intervencionista (URI).
•Cirugía de tórax y cardiovascular.

6.4.3. Efectos Adversos o colaterales con el tratamiento.

Dependiendo de cada Fármaco.

6.4.4 Signos de Alarma.
•Rectorragia.
•Anemia severa.
•Abdomen agudo.
•Intolerancia oral.
•Obstrucción intestinal.

Criterios de hospitalización o de admisión en áreas especializadas:
Los pacientes con cáncer colorrectal generalmente requieren de manejo ambulatorio, pero existen algunas condiciones que requieran su hospitalización para administración de tratamiento o para el manejo de algunas complicaciones:

•Obstrucciones intestinales: para manejo quirúrgico.
•Neutropenia febril.
•Hemorragia digestiva baja no controlada.
•Tratamiento quirúrgico programada de Colectomía +/- metastasectomía.
•Toxicidad gastrointestinal grado III-IV por quimioterapia.

6.4.5. Criterios de alta.
Pacientes hemodinámicamente estables, sin signos de sepsis, buena tolerancia oral, cuentas hematológicas y bioquímicas dentro de parámetros normales, funciones vitales normales y en recuperación postoperatoria.

Descanso médico y/o inclusión a la ley 12633: de acuerdo a criterio médico y se otorga como resultado de reconocimiento médico por el cual se acredita que las condiciones

de salud del titular activo, requiere descanso físico o como consecuencia de la atención médica está incapacitado temporalmente para su trabajo habitual.

6.4.6. Pronóstico.

Etapa	Tasa de supervivencia a 5 años.
I	74 %
II A	67%
II B	59%
II C	37%
III A	73%
III B	46%
III C	28%
IV	6%

6.5. COMPLICACIONES.

- Obstrucción intestinal.
- Perforación intestinal.
- Hemorragia intestinal.
- Proctitis Actínica.
- Cistitis Actínica.
- Gastroenterocolitis por Quimioterapia.

6.6. 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 de Salud".

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.

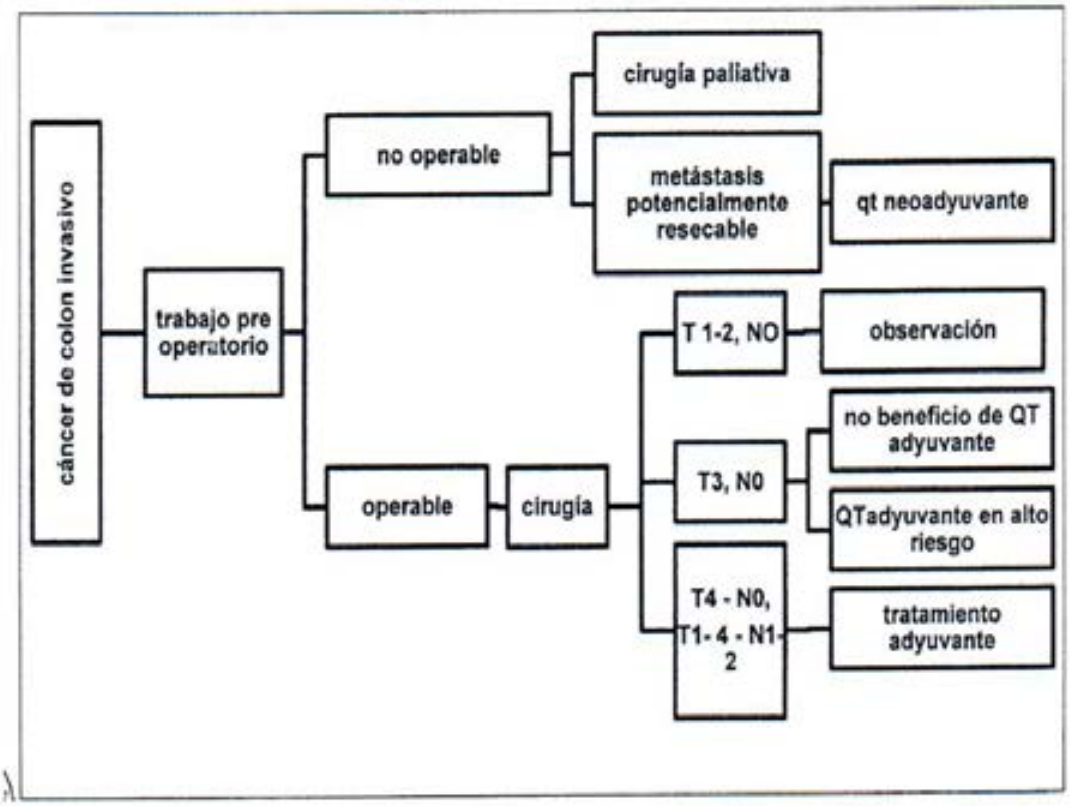
CONTRA REFERENCIA.

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

Historia Clínica e examen físico con dosaje de CA19-9CEA son recomendados cada 3-6 meses por 3 años y cada 6-12 meses en el 4° y 5° año posteriores a la cirugía.
Debe realizarse una colonoscopia 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 considerarse en los pacientes con alto riesgo de recurrencia.

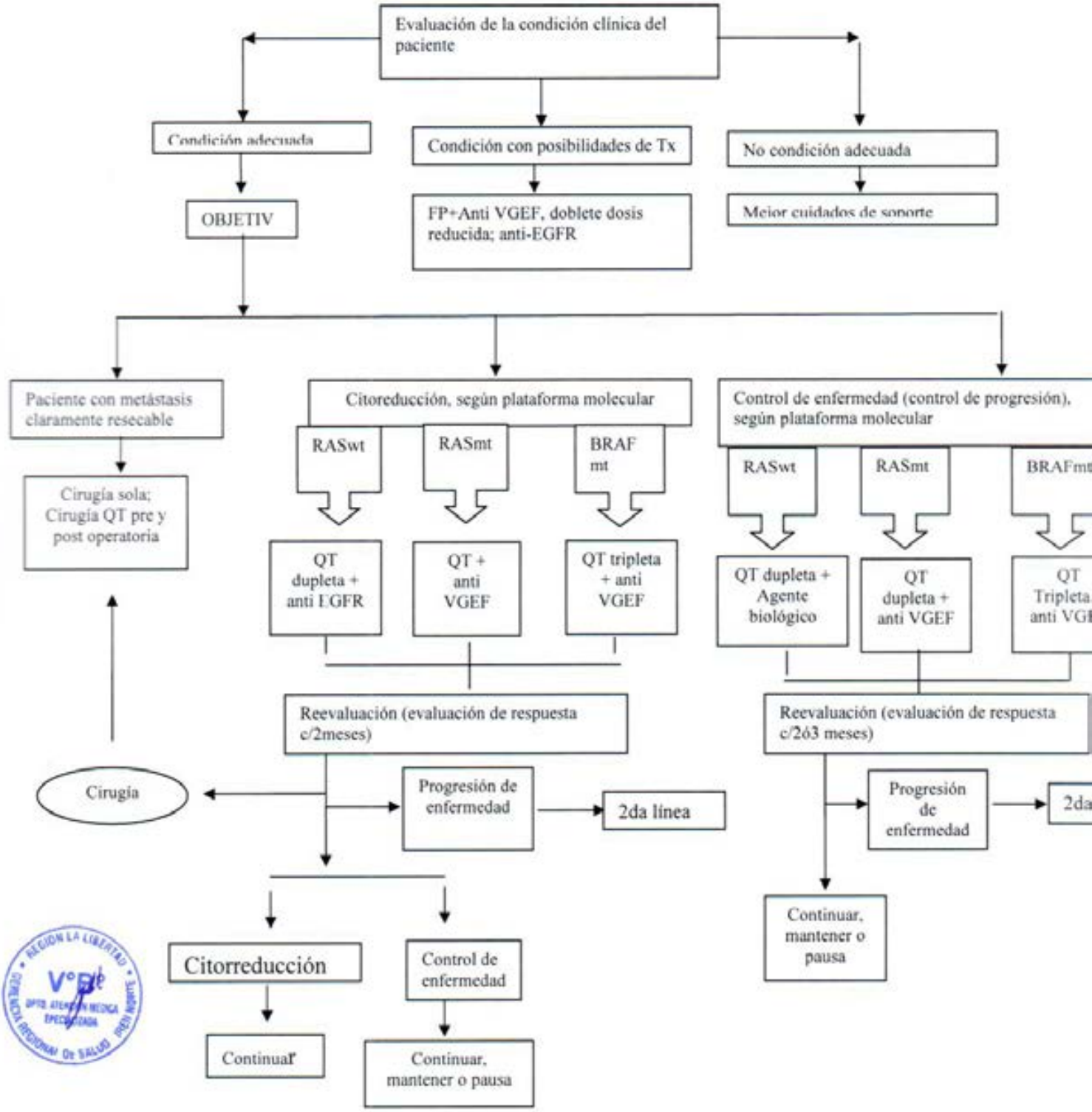
VII. ANEXOS:

FLUXOGRAMA DE TRATAMIENTO DE CANCER DE COLON INVASIVO.



SERVICIO DE MEDICINA ONCOLOGICA

CANCER DE COLON + METÁSTÁSIS SINCRÓNICA.



SERVICIO DE MEDICINA ONCOLOGICA

VIII. REFERENCIAS:

1. United States Cancer Statistics: 1999 – 2005 Mortality, WONDER On -line Database. United States Departament of Health and Services, Centers for Diseace Control and Prevention.
2. Howe JR, Mitros FA, Summer RW: The risk of gastrointestinal carcinoma in familiar juvenile polyposis. Ann Surg Oncol 5 (8): 751-6, 1998.
3. Muto T, Bussey HJ, Morson BC: the evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36 (6): 2251-70. 1975.
5. fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorrectal tumorigenesis. Cell 61 (5): 759 – 67, 1990.
6. kinzler KW, Vogelstein B: colorectal tumors. In: vogelstein B, kinzler KW, EDS: THA GENETIC BASIS OF HUMAN CANCER. 2ND ED. NEW York, NY: McGraw-Hill, 2002, pp 583-612.
7. Potter JD: COLORECTAL CANCER: MOLECULES AND POPULATIONS. J Natl cancer inst 91 (11): 916-32 1999.
8. edge SBB, D.R; Compton, C.C; Fritz, A.G; Greene, Fl; Trotti, A, ed AJCC Cancer Stanting Manual (ed7th Edition). New York: Springer; 2010.
9. Quah HM, Chou JF, Gone M; et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer of adjuvant therapy. Dis colon rectum 2008;51:503-507.
10. ohtani H, tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the shrt – and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. J cancer 2012;3:49-57.
11. Lievre A, Bachatte J-B, Blige V, ET AL. KRAS, mutations as an independent prognostic factor in patients qth advanced coloractal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2008;26:374-379.
12. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumabor cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26:5705-5712.
13. sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Detective 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.
14. Oconnell MJ, Lavery I, Yothers G et al. Realationship between tumor gene expression and surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. J Clin Oncoll 2010;28:3937-3944.
15. Oconnell M, Lee M, Lopatin M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score (RS) in NSABP C07 as a predictor od recurrence in stage II and III colon cancer patients treated with 5FU/LV (FU) and 5FU/LV+oxaliplatin (FU+Ox) [abstract] ASCO Meeting Abstract 2012;30:3512.
16. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. J Clin Oncoll 2011;29:17-24.
17. Salazar R Tabernero J, Moreno V, et al. Validatio of a genomic classifier (coloprint) for predicting of outcomein the T3-MSS subgroup of stage II olon cancer patients [abstract]. ASCO Meeting Abstract 2012;30:3510.
18. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assar for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. J Clin Oncoll 2011;29:4620-4626.

V°B°

19. 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.
20. 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.
21. kuebler JP, Wieand HS, Oconnell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemoterapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncoll 2007;25:2198-2204.
22. 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.
23. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS Mayer RJ Phase III study of fluorouracil, leucovorinand levamisole in high risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncoll 2005:23:8671-8678.
24. Andre T, Louvet C, Maindault-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.
25. Tqelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatmentfor stage III colon.
26. Cancer. N Engl J M ed 2005;352:2696-2704.
27. kuebler JP, Wieand HS, Oconnell 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 Oncoll 2007;25:2198-2204.
28. Benson AB. 3Rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncologyrecommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon ancer. J Clin Oncol 204;22:3408-3419.
29. Des Guetz, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patientswith non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007046.
30. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabien plus oxaliplatin comapred with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncoll 2008;26:2006-12.
31. European studies showing equivalent efficacy for CapeOx used at a higher dose: hoqever, European patients consistently tolerate capecitabine with less toxicity than American patients.
32. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bominthly, higt-dose leucovorin and bolus and contimous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1999;35(9):1343-7.
33. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy:the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastaticcolorectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23:3706-3712.
34. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in conbination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. J Clin Oncoll. 2005;23:3502-3508.
35. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5mg/kg can be infused safely over10 minutes. J Clin Oncoll 2007;25:2691-2695.
36. Giantonio Bj, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncoll2007;25:1539-44.

V°B°

37. VanCutsem E, Telves C, Cassidy J, et al. Oral capacitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncoll 2001;19:4097-4106.
38. Wolkmark 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 Oncoll 1993;11:1879-1887.
39. Jager E, Heike M, Berhard H, et al. Weekly higt-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. J Clin Oncoll 1996;14:2274-2279.
40. Douillard JY. Cuuningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as firts-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. The Lancet 2000;355:1041-47.
41. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil , leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncoll 2007;25(13):1670-1676.
42. Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trail of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. The lancet 1998;352:1413-1418.
43. 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 Oncoll 2003:21:807-814.
44. Patt, YZ et al. Capacitabine plus irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: final safety findings from a phase II trial (abstract). 2004 ASCO annual meeting
45. Grothey A, et al. Capecitabine /irinotecan (Capiri) and capecitabine/oxaliplatin (Capox) are active second-line protocols with advanced colorectal cancer (ACRC) fter failure of firts-line combination therapy: results of a randomized phase II study. 2004 ASCO anual meeting. Abstract 3534.
46. Cunningham D, Humblet Y, sienta S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004:351:337-345.
47. Van Cutsem E, Humblet H, Gerdeblom J, et al. Cetiximab 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.
48. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plusbest supportive care compared with best supportive care alone inpatients with chemoterapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncoll 2007;25:1658-1664.
49. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabineas adjuvant treatmentfor stage III colon cancer N. Engl J Med 2005;352:2696-2704.
50. 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 in 1864 patients. J Clin Oncoll 2007;25:102-109.
51. Haller DG, Tabernero J, et al. Capecitabine Plus Oxalaplin Compared with fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvan Therapy for Stage III Colon Cancer. J Clin Oncoll 2011;29:1465-1471.

REGION LA LIBERTAD V°B° GERENCIA REGIONAL DE SALUD