



PROTOCOL DE PRÀCTICA CLÍNICA DEL CÀNCER DE CÒLON I RECTE

(actualització juny 2013)

UNITAT FUNCIONAL CÀNCER COLORECTAL

1. INTRODUCCIÓ

- 1.1 Epidemiologia
- 1.2 Cribatge
- 1.3 Història natural
- 1.4 Factors pronòstics
 - 1.4.1 L'extensió de la malaltia
 - 1.4.2 Altres factors pronòstics

2. CLÍNICA ALT RISC CCR – UNITAT DE CONSELL GENÈTIC

- 2.1 Antecedents familiars de CCR
- 2.2 Antecedents personals de adenomes de colon
- 2.3 Síndromes hereditàries CCR
 - 2.3.1 Càncer Colorectal hereditari No Poliposi
 - 2.3.2 Poliposi Adenomatosa Familiar
 - 2.3.3 Poliposi Adenomatosa Familiar Atenuada
 - 2.3.4 Poliposi associada al gen MYH
 - 2.3.5 Síndrome de Poliposi Serrada
- 2.4 Criteris de derivació a la CAR CCR – Unitat de Consell Genètic

3. CLASSIFICACIÓ DEL CARCINOMA COLORECTAL

- 3.1 Regions de l'intestí gros
- 3.2 Classificació TNM (7^a Ed.)
- 3.3 Classificació del tumor residual

4. PROTOCOL DIAGNÒSTIC

- 4.1 Anamnesi
- 4.2 Exploració física
- 4.3 Exploracions complementàries
 - 4.3.1 Anàlisi de sang
 - 4.3.2 Diagnòstic local
 - 4.3.3 Marcaje de lesions colòniques
 - 4.3.4 Diagnòstic d'extensió
- 4.4 Valoració del risc quirúrgic
- 4.5 Tractament de l'anèmia

5. PROTOCOL TERAPÈUTIC

-
- 5.1 Tractamen quirúrgic electiu de la neoplàsia primària
 - 5.1.1 Consentiment informat
 - 5.1.2 Tipus de intervenció en cirurgia programada
 - 5.1.3 Resecció de lesions sincròniques i metacròniques
 - 5.1.4 Cirurgia y Síndrome de Lynch
 - 5.1.5 Cirurgia laparoscòpica
 - 5.1.6 Rehabilitació multimodal
 - 5.2 Tractament quirúrgic urgent de la neoplàsia primària
 - 5.2.1 Tipus de intervenció en cirurgia urgent
 - 5.2.2 Col.locació de pròtesi endoscòpica
 - 5.3 Tractaments adjuvants a la cirurgia
 - 5.3.1 Tractament adjuvant/neoadjuvant del càncer de recte
 - 5.3.2 Tractament adjuvant del carcinoma de colon
 - 5.4 Tractament de las metàstasi ressecables i potencialment ressecables
 - 5.5 Tractament dels pacients en estadi IV irressecable al diagnòstic
6. PÒLIPS ADENOMATOSOS DEL COLON
- 6.1 Tractament dels pòlips
 - 6.2 Situacions especials
 - 6.2.1 Pòlips petits
 - 6.2.2 Pòlips plans
 - 6.2.3 Pòlips sèssils de gran mida
 - 6.2.4 Pòlips rectals de gran mida
 - 6.2.5 Pòlips malignes
 - 6.2.6 Tractament de la poliposi còlica familiar (FAP)
 - 6.3 Protocol de seguiment dels pòlips
 - 6.3.1 Seguiment del pòlips benignes
 - 6.3.2 Seguiment dels pòlips malignes
7. PROTOCOL DE SEGUIMENT DEL CARCINOMA COLORECTAL
8. ANATOMÍA PATOLÒGICA
9. BIBLIOGRAFÍA
10. ANNEXES
- FULLA RECOLLIDA ESTRUCTURADA HISTÒRIA FAMILIAR
-

- ESCALA ESTAT FUNCIONAL (ÍNDIX DE KARNOFSKY)
- PROTOCOL DE TRACTAMENT ADJUVANT / NEOADJUVANT DEL CARCINOMA DE RECTE
- TRACTAMENT ADJUVANT SISTÈMIC DEL CÀNCER DE COLON

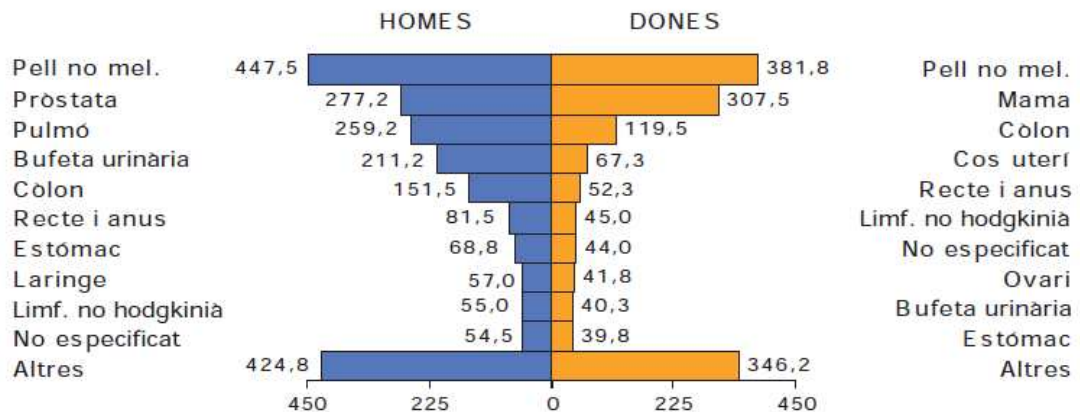
1. INTRODUCCIÓ

Al nostre entorn el càncer colorrectal (CCR) és el segon càncer més freqüent. Cal adaptar la nostra pràctica clínica als avenços que es produeixen en totes les disciplines per tal de que els malalts puguin rebre una atenció excel·lent. Aquest és l'objectiu d'aquest protocol, marcar les directrius del diagnòstic i tractament del CCR basades en les evidències científiques actuals.

La col·laboració dels professionals sanitaris, implicats en la cura d'aquests malalts, és la premissa bàsica per poder oferir la millor atenció possible. Les persones que han participat en la redacció d'aquest protocol així ho entenen i anteposen a qualsevol altre l'interès dels malalts.

1.1 Epidemiologia

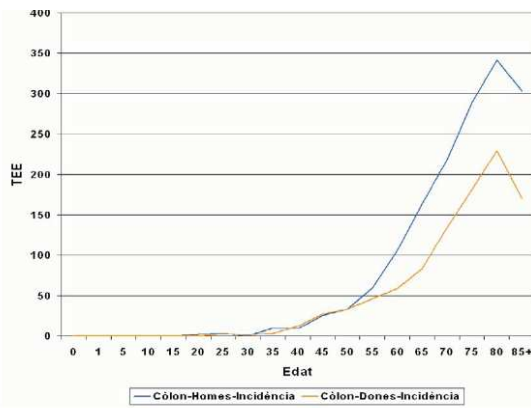
Dissortadament en els darrers anys hem assistit a un augment dels pacients amb càncer. Des de la seva posada en funcionament al 1977 les dades del Registre de Càncer a Tarragona ho demostren (<http://www.funca.cat/registre.php>). En els homes els que més augmenten són el càncer de pulmó, el CCR i el de bufeta de l'orina, en tant que en les dones augmenten el càncer de mama i el colorectal.



Amb una mitjana d'edat al diagnòstic al voltant del 70 anys, es pot dir que és infreqüent per sota dels 50 anys. Els homes pateixen incidències més altes que les dones, especialment pel que fa al càncer de recte on les taxes dels homes dupliquen les taxes de les dones. (Borrás, 1988). Es calcula que a Catalunya el CCR va augmentar un 40% en els homes i un 60% en les dones del 1999 al 2004 (Borrás, 1997; Institut Català d'Oncologia, 2000).

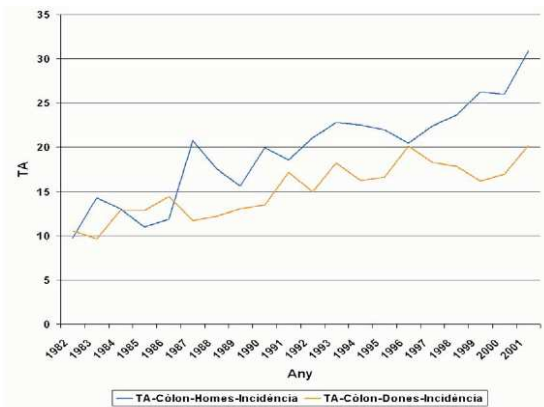
Incidència 1998-2001

Taxes específiques per edat i sexe



Evolució de les taxes ajustades

d'incidència per sexe. 1982-2001



Pel que fa al pronòstic del càncer al nostre entorn s'ha observat un augment de la supervivència en els darrers anys. En homes la segona causa de mort per càncer es el CCR, mentre que en les dones, els dos càncers responsables de més defuncions son el de mama i, molt a prop, el de budell gruixut (colon i recte). La supervivència als 5 anys dels homes en el Registre de Càncer de Tarragona ha passat del 36% en el període 1985-1989 al 42% en el període 1990-1994 i al 55% en el període 2000-2004, en tant que en les dones s'ha passat del 40.1% al 55%.

Taxes de supervivència relativa a cinc anys per tipus de càncer i període. Homes

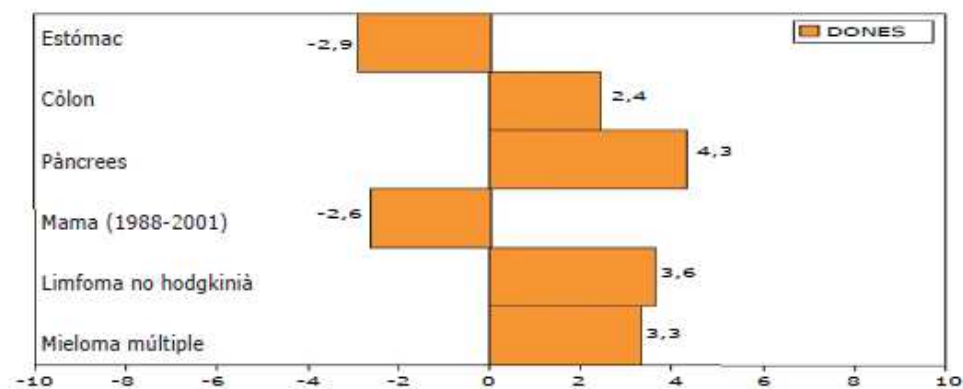
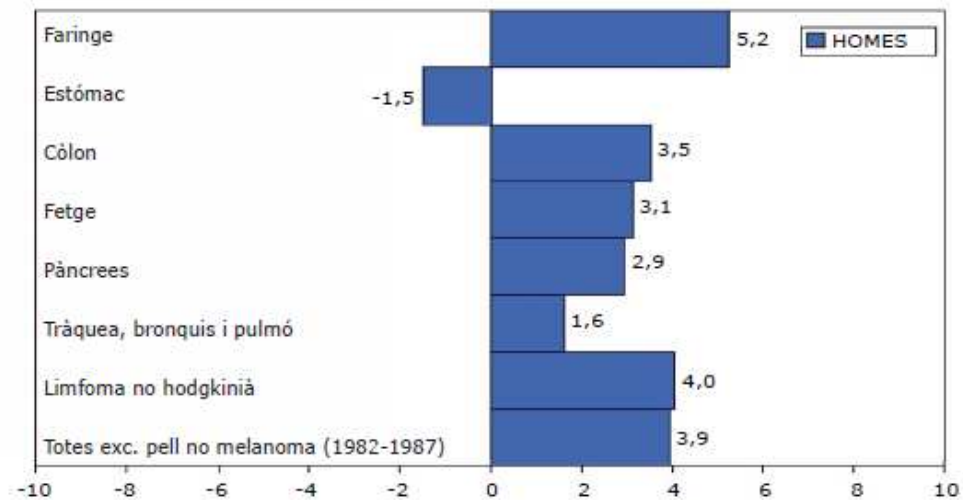
ICD	LOCALITZACIÓ TUMORAL	1985 1989	1990 1994	1995 1999	2000 2004
C18	Còlon	41,7	46,1	49,4	55,0
C19-21	Recte i anus	43,1	46,4	48,7	57,8

Taxes de supervivència relativa a cinc anys per tipus de càncer i període. Dones

ICD	LOCALITZACIÓ TUMORAL	1985 1989	1990 1994	1995 1999	2000 2004
C18	Còlon	45,7	48,0	48,3	54,9
C19-21	Recte i anus	40,1	42,9	45,3	54,4

Al igual que el augment de la incidència global per càncer no ha parat d'augmentar entre 1982 i 2001, la mortalitat per tots els càncers va augmentar una mitjana de 2.7% anual entre els anys 1982 i 1988 per, a partir de llavors s'ha estabilitzat.

Tendència de la mortalitat, Tarragona 1982-2001. Principals tipus de tumors amb tendències significatives, per sexe



1.2 Cribratge

És precisament el llarg temps que precisa el CCR per desenvolupar-se i créixer el que permet realitzar un diagnòstic precoç i augmentar les taxes de curació (Winawer, 1995).

Cal assenyalar que, tant la colonoscòpia com la detecció de sang oculta en femta, han demostrat que poden disminuir la mortalitat per CCR en persones asimptomàtiques (Podolsky 2000, Zauber AG 2012). Un estudi efectuat en el nostre mitjà va avaluar a llarg termini la millor estratègia de cribratge poblacional de CCR, la SOFi o la colonoscòpia, ha demostrat que ambdós tècniques permeten diagnosticar els pacients amb CCR, si bé la colonoscòpia detecta una mica més de la meitat d'adenomes avançats respecte al grup cribrat amb SOFi. El valor d'aquestes troballes inicials caldrà determinar-lo a llarg termini (Quintero 2012)

A finals del 2009 es va iniciar el programa de detecció precoç del càncer de colon i recte a Barcelona Esquerra i Litoral Mar. En l'actualitat en fase d'expansió, es va iniciar als districtes de Ciutat vella i Sant Martí, actualment es troba en segona ronda. La població diana, són individus asimptomàtics entre 50 i 69 anys, als quals se'ls hi ofereix un test de sang oculta a femta immunològic (SOFi), biennal, i en cas de resultat positiu es recomana la pràctica d'una colonoscòpia.

El programa de colonoscòpies es específic, amb un temps establert entre SOFi i colonoscòpia de menys de 1 mes. El programa es va iniciar el 1 de desembre del 2009 (6 districtes municipals amb una població diana total de 203.139 homes i dones). Les dades preliminars han demostrat una excel·lent participació, al voltant del 50%, amb una taxa de positivitats del test SOFi del 6.2%. Globalment, i en dades preliminars, s'han detectat 4.9 càncers, 315 adenomes alt risc i 157 adenomes baix risc per mil habitants.

1.3 Història natural del CCR

El CCR produeix pocs símptomes durant les fases inicials del seu desenvolupament. El diagnòstic sol fer-se, de mitjana, després d'un interval simptomàtic de 6 mesos (Belloc, 1992). Tot i que no és infreqüent que alguns malalts siguin diagnosticats i tractats per càncers avançats amb només uns pocs dies de símptomes. Quan apareixen els símptomes, aquests venen determinats per la localització del tumor. La presència de sang a la femta és un dels signes clínics més primerencs i freqüents. Altres símptomes característics són el canvi de ritme intestinal, el dolor abdominal, el tenesme rectal i les nàusees i vòmits. El tumors localitzats al cec o còlon ascendent ocasionalment són detectats com a conseqüència de l'estudi d'una anèmia ferropènica. La presència addicional d'una síndrome constitucional caracteritzat per astènia, anorèxia i pèrdua de pes, fa sospitar l'existència d'un càncer avançat. Les neoplàsies originades en el còlon descendent, còlon sigmoide o recte representen el 70-80% dels casos (Belloc, 1992).

La major part dels CCRs es desenvolupen des d'una lesió polipoide petita. La forma més freqüent de CCR és la d'un tumor ulcerat. Al diagnòstic, entre un 3% i un 6% dels pacients tenen més d'un tumor en el còlon i un 20% presenten un o més pòlips adenomatosos (Miller i Knight, 1977). El tumor és capaç d'ocupar tota la circumferència intestinal i produir una estenosi, típica de les neoplàsies de còlon descendent i sigmoide. A excepció del carcinoma de cèl·lules en anell de segell el CCR presenta una escassa tendència a créixer en extensió per sota de la mucosa

més enllà dels marges macroscòpics del tumor. Per aquesta raó es considera suficient uns marges de resecció quirúrgica situats a 2 cm o més del tumor.

El tipus histològic més freqüent es el adenocarcinoma. La seva freqüència supera el 90% dels casos. El carcinoma mucinós (freqüent en gent molt jove) i el carcinoma de cèl·lules en anell de segell (per sort poc freqüent) són variants del adenocarcinoma en els quals predomina la presència de material mucoide, extracel·lular e intracel·lular, respectivament. Altres tipus histològics (carcinoma de cèl·lules petites, carcinoma escamós, carcinoma neuroendocrí) són molt menys freqüents.

Com a la majoria de carcinomes, el CCR presenta tres vies bàsiques de progressió: el creixement local del tumor primari que, a més d'infiltrar la paret intestinal, és capaç d'envair directament les estructures u òrgans adjacents; la propagació als ganglis limfàtics regionals a través dels limfàtics i, la disseminació a distància per via hematògena.

El fetge és, amb diferència, l'òrgan on arrelen amb més freqüència les metàstasis del CCR degut a que és el primer filtre amb que es troben les cèl·lules canceroses que han estat drenades fins a la vena porta. Les venes hemorroidals inferiors drenen la sang procedent del recte directament en la vena cava, aquest fet ha servit per a justificar la presència de metàstasi pulmonars sense metàstasi hepàtiques en aquest malalts. També, a aquest nivell existeix el plexe venós vertebral que pot donar lloc a metàstasi òssies en sacre, còccix, pelvis i columna lumbar.

Segons dades del Registre de CCR de Mallorca, al diagnòstic, una quarta part dels malalts estan en fase localment avançada i una quarta part tenen malaltia a distància, la mortalitat operatòria pot arribar al 13% i la supervivència global als 5 anys és inferior al 40% (Obrador, 1988). Respecte a la cirurgia programada, la cirurgia que s'ha de fer d'urgències duplica la mortalitat operatòria i empitjora la supervivència als 5 anys (Runkel i cols., 1991, Anderson, 1992).

Els risc acumulat de càncer metacrònic pot ser tant alt com un 30% als 40 anys de seguiment. S'han descrit dos grups de pacients: un que el presenta en els tres primers anys que probablement representen lesions sincròniques i un altre grup de presentació més tardana o metacròniques.

En l'estudi de Galandiuk el 50% dels que recauen ho fan abans dels 17 mesos, i el lloc més freqüent de recidiva inicial és el fetge (33%), seguit pels pulmons (22%) i per la recurrència locoregional (21%). El 90% de les recurrències, després d'una cirurgia

radical, es fan evidents en els 4 primers anys, circumstància que fa que les taxes de supervivència variïn poc passats els 5 anys (Galandiuk, 1992; Sant i cols., 1995).

1.4 Factors pronòstics

1.4.1 L'extensió de la malaltia

L'extensió del càncer continua essent el principal factor pronòstic. Una de les classificacions més reixides ha estat la de Dukes (Dukes, 1932). Actualment l'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, la Unió Internacional Contra el Càncer (UICC) i molts altres aconsellen utilitzar la classificació TNM (Hermanek et Sobin, 1997).

Els pacients amb malaltia loco-regional tenen molt mal pronòstic si la cirurgia no ha pogut ser radical, i l'extensió del tumor primari o l'afectació dels ganglis limfàtics, no tenen tanta transcendència com en els que la cirurgia ha estat radical (Newland y cols., 1993).

1.4.2 Altres factors pronòstics

El *Colorectal Working Group* de la AJCC en la seva conferència de consens sobre factors pronòstics (Compton, 2000) suggereix dos canvis. Subdividir les categories Tis, T1 i T4. Dins del Tis fa la distinció entre els tumors intraepitelials (Tie) i els intramucosos (Tim); el T1 el subclassifica en T1a i T1b segons hagi absència o presència respectivament de invasió vascular sanguínea o limfàtica; i finalment la categoria T4 la subdivideix en T4a quan el tumor envaeix estructures u òrgans veïns i T4b quan el tumor afecta el peritoni visceral. Per altra banda suggereix afegir l'antígen carcino-embriònic (CEA) a la classificació actual: CX el CEA no ha pogut ser avaluat; C0 el CEA no està aixecat (< 5 ng/ml) i C1 quan el CEA està aixecat (\geq 5 ng/ml).

Entre els factors que recomanen registrar estan la classificació del tumor residual (R), l'evaluació dels marges radials, del grau histològic en dos categories, de la configuració de les vores del tumor i de la invasió venosa o limfàtica (Compton, 2000).

Hi han altres nous factors pronòstics potencials, no obstant de moment les decisions terapèutiques encara es prenen en base als factors histològics clàssics (Peard y Monges, 1998; Compton, 1999).

2. CLINICA ALT RISC CÀNCER COLORECTAL (CAR-CCR)

En l'actualitat està ben establert que existeixen tres grans grups de risc de càncer colorectal en els individus asimptomàtics: els grups de risc baix, intermig i alt risc. El grup de baix risc es el dels individus sense antecedents familiars de CCR i d'edat inferior als 50 anys, en els que no s'ha d'efectuar cap prova de criatge. El grup de risc intermig que correspon als individus sense antecedents familiars però amb una edat superior als 50 anys, i per tant tributaris de criatge poblacional (en l'actualitat la determinació de sang oculta femta per mètodes immunològics). Finalment, el grup de risc alt que correspon al grup diana de la CAR-CCR, que inclou aquells individus amb antecedents familiars de CCR, els pacients amb adenomes de colon i els individus i/o pacients amb formes hereditàries de càncer colorectal.

La CAR-CCR es un nou dispositiu assistencial dirigit a atendre a individus i/o pacients amb un risc incrementat de desenvolupar un càncer colorectal sobre la base de factors personals i/o familiars.

El seu objectiu primordial és evitar l'aparició d'aquesta neoplàsia o, si no es possible, minimitzar l'impacte que comporta tant en el pronòstic com en la qualitat de vida.

Entre les funcions i mesures específiques destaca:

- a) identificació dels individus i/o pacients amb un risc incrementat de CCR;
- b) establiment del risc de CCR sobre la base dels factors personals, familiars i/o moleculars;
- c) proposta de l'estratègia de criatge i/o vigilància mes adequada en funció del risc de CCR;
- d) mesures de consell genètic en les formes hereditàries de CCR –anàlisi genètics inclosos, si procedeix– i adequat recolçament psicològic;
- e) realització de les tècniques endoscòpiques pertinents, ja sigui amb finalitat preventiva, diagnòstica i/o terapèutica;
- f) proposta de mesures per a la promoció de la salut i la prevenció del CCR u altres neoplàsies associades,
- g) Indicació del tractament oncològic mes adequat enfront l'eventual aparició d'una neoplàsia

2.1. Antecedents familiars de CCR

Múltiples estudis han demostrat que la presència d'un familiar amb càncer colorectal, incrementa el risc de patir aquesta malaltia. Ademès sabem que aquest risc es major en funció de la proximitat del familiar afecte, el número de familiars afectes i l'edat al diagnòstic del familiar.

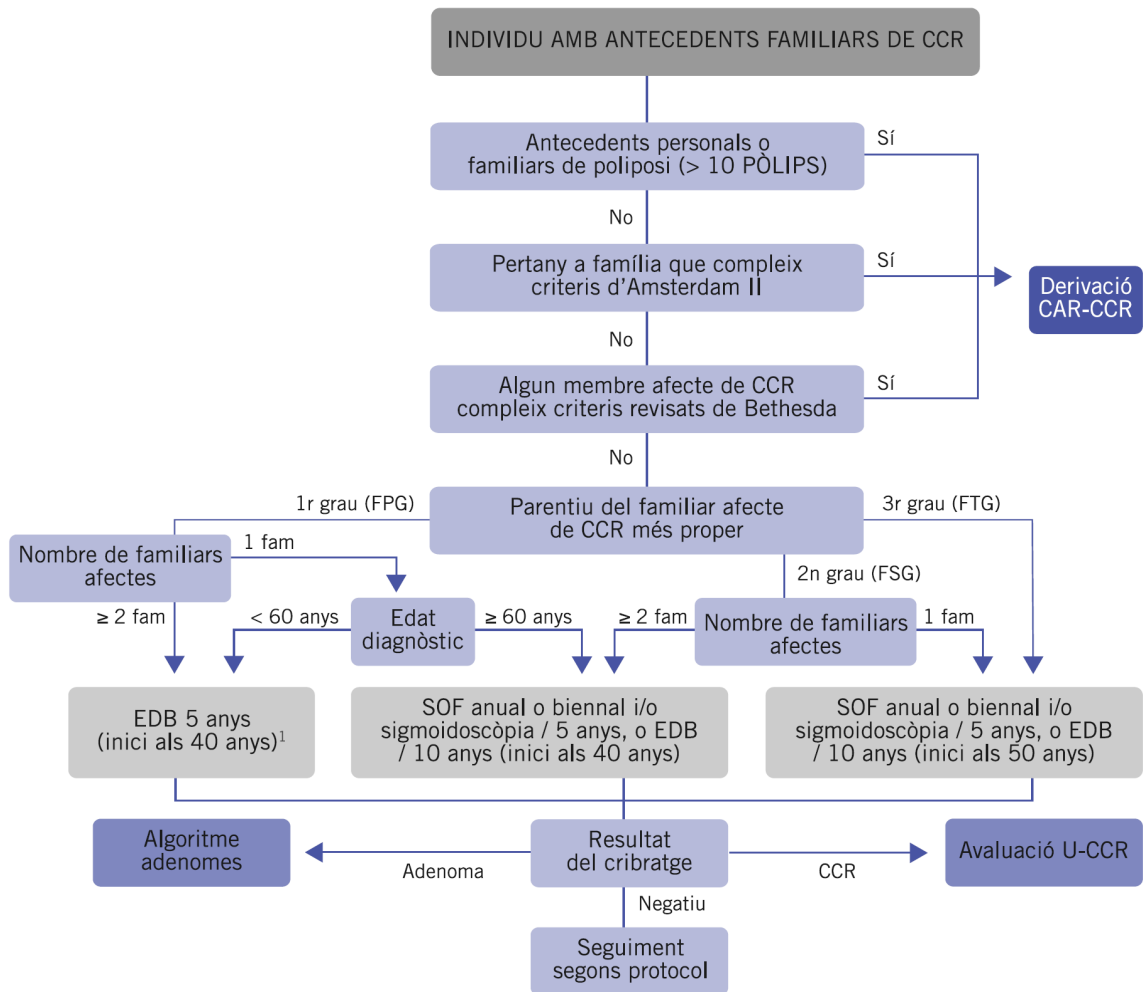
Risc càncer colorectal en funció de la historia familiar		
Història familiar	Buteterworth Eur J Cancer 2006	Baglietto J Clin Epidemiol 2006
Un familiar de primer grau afectat per CCR	1,85 (1,54-2,22)	2,03 (1,66-2,49)
Un o més familiars de primer grau afectats de CCR	2,24 (2,06-2,43)	2,26 (1,86-2,73)
Unu o més progenitors afectats de CCR	2,07 (1,83-2,34)	2,15 (1,74-2,65)
Un o més germans afectats de CCR	2,79 (2,36-3,29)	2,52 (2,01-3,15)
Dos o més familiars de primer grau afectats de CCR	3,97 (2,60-6,06)	3,95 (2,49-6,26)
Tres o més familiars de primer grau afectats de CCR	8,52 (5,85-12,41)	
Un o més familiars de segon grau afectats de CCR	1,73 (1,02-2,94)	
Individu de 40 anys i y un o més familiars afectats de CCR	--	3,73 (2,71-5,14)
Individuo de 50 anys i un o més familiars afectats de CCR	--	2,81 (2,16-3,66)
Individu de 60 anys i uno més familiars afectats de CCR	--	2,11 (1,64-2,71)
Individu de 70 anys i uno més familiars afectats de CCR	--	1,59 (1,20-2,10)

El protocol de seguiment dels pacients amb antecedents familiars de CCR queda reflexat en l'algoritme següent. Destacar que enfront una càrrega familiar ample, es important derivar al pacient i/o familiar a la Unitat de Consell Genètic i/o la Clínica d' Alt risc de CCR.

Es considerarn criteris de derivació a la Unitat de Consell Genètic i/o la Clínica d' Alt risc de CCR.

- Familiar primer grau
(pares, germans, fills) amb CCR diagnosticat abans dels 60 anys
- Acompliment de criteris
revisats de Bethesda i/o Amsterdam II (veure més endavant)

Algoritme 1. Protocol d'actuació davant d'un individu amb antecedents familiars de càncer colorectal



Familiar primer grau (FPG): pares germans i fills

Familiars segon grau (FSG): avis, tiets i nebots

Familiars tercer grau: Besavis i cosins

¹Inici als 40 anys o 10 anys abans del diagnòstic del CCR al familiar més jove (el primer que passi)

2.2. Antecedents personals d'adenomes de colon

La gran majoria de pacients amb CCR (aproximadament 95%) es desenvolupen a través de la seqüència adenoma carcinoma en base a la acumulació d'un seguit d'alteracions genètiques. La identificació de l'adenoma o pòlips adenomatosos com lesió premaligna que precedeix al desenvolupament de càncer, permet mitjançant la colonoscopia la prevenció del CCR o el seu diagnòstic precoç. Tanmateix, s'estima que només un 5% dels adenomes progressaran a càncercàncer, i que aquesta transformació és un procés lent que pot tardar entre 5 i 10 anys (amb l'excepció dels pòlips serrats on la seqüència adenoma-carcinoma és més ràpida).

Concretament en relació al seguiment dels pacients amb adenomes colorectals, en el moment de la primera polipectomia ha de completar-se una colonoscòpia amb la finalitat de detectar i ressegar altres pòlips sincrònics. Un dels puntals del seguiment dels pacients amb adenomes colorectals, es una primera endoscòpia de qualitat, per tant es imprescindible que aquesta primera endoscòpia sigui completa fins el fons cecal, amb una preparació endoscòpica excel·lent, i garantint un temps de retirada del endoscopi no inferior als 6 minuts. Sempre que l'endoscopista consideri que l'exploració no ha estat suficientment clarificadora es repetirà una segona colonoscòpia total per identificar i ressegar la totalitat dels pòlips.

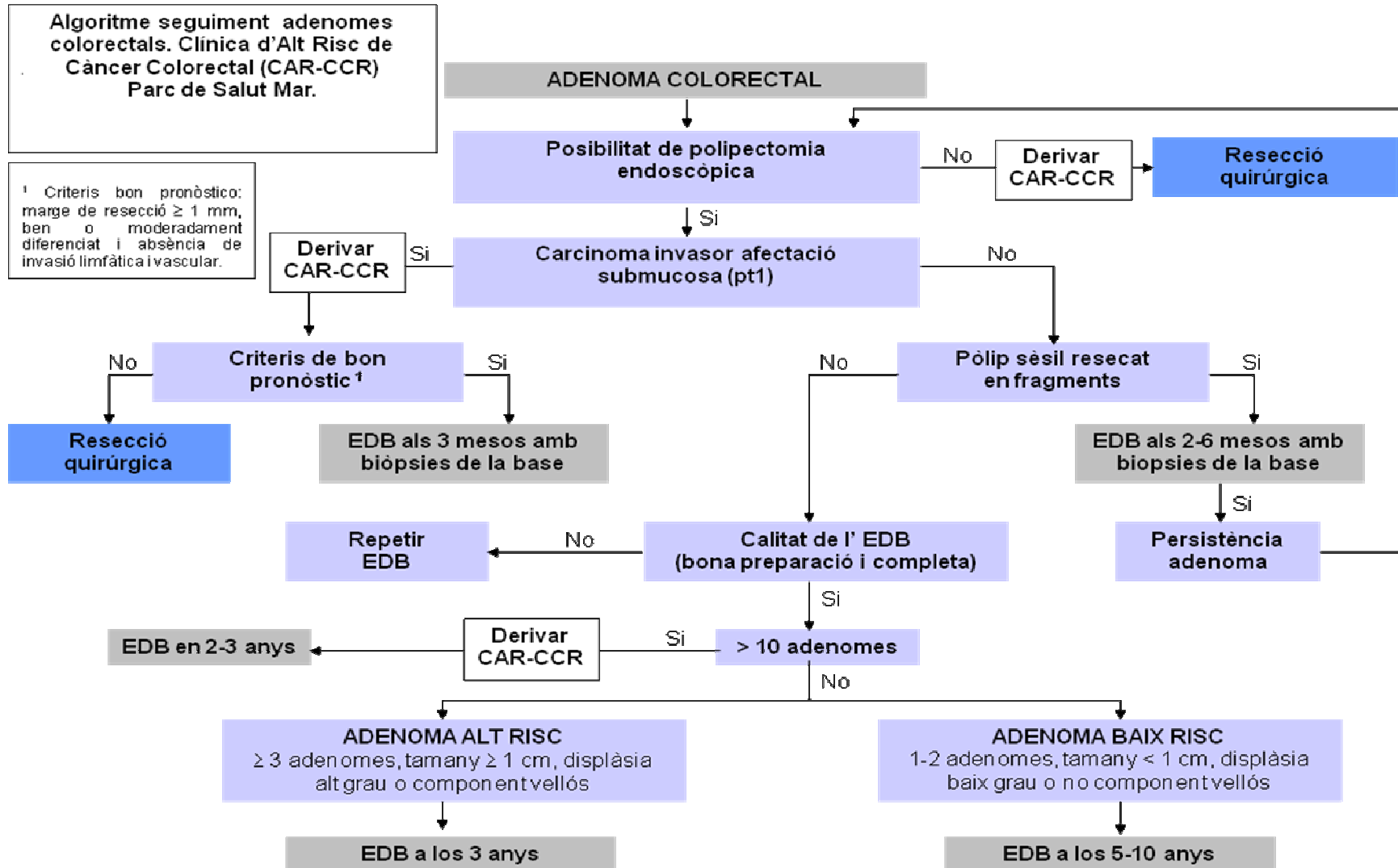
Els pacients que han estat diagnosticats d'adenomes de colon tenen un elevat risc de desenvolupar pòlips metacrònics. Segons el resultat de l'estudi realitzat pel National Polyp Study, als 3 anys les metacroniques són del 32-42 % i sols el 3,3 % tenen pòlips avançats (>1cm; teixit amb component vellós o alt grau de displàsia). En la resta dels casos els pòlips són petits, tubulars i amb baix grau de displàsia. (Winawer i cols,)

L'any 2009 es va publicar la Guía de Práctica Clínica de Prevención del Càncer Colorrectal promoguda per l'Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina de Família y Comunitària (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCI), que dedica un apartat al maneig dels pacients amb adenomes colorectals y de la qual està prevista una actualització el 2012 (www.guiasgastro.net). El capítol de vigilància dels adenomes colorectales delinea les estratègies de seguiment dels pacients diagnosticats de pòlips adenomatosos colorectales, estratificant-los segons el risc de recurrència i de desenvolupament de CCR. La majoria de les recomanacions son compartides per la guia de consens de laUS Multi-Society Task Force i l' American Cancer Society del 2006 i per la guia de la

British Society of Gastroenterology i l'Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland, publicada en el 2002 i actualitzada en el 2010. S'han definit tres grans grups de risc:

- ALT RISC: Individus amb més de 10 adenomes on s'aconsella efectuar una colonoscòpia de seguiment abans dels 3 anys
- RISC INTERMEDI Individus amb la presència d'un número d'adenomes entre 3-10, o amb adenomes avançats (mida ≥ 10 mm, presència de component vellós o displàsia d'alt grau), on s'aconsella efectuar una colonoscopia de seguiment als 3 anys
- BAIX RISC: Individus amb la presència d'un número d'adenomes inferior a 2, de mida < 10 mm, sense component vellós o amb displàsia de baix grau, on s'aconsella efectuar una colonoscòpia de seguiment entre els 5-10 anys

GRUP DE RISC		Vigilància
ALT RISC	Número adenomes > 10	< 3 anys
RISC INTERMEDI	Número 3-10 adenomes Adenoma mida ≥ 10 mm Adenoma component vellós Adenoma displàsia alt grau	3 anys
BAIX RISC	Número 1-2 adenomes Adenoma mida < 10 mm Adenoma tubular Adenoma displàsia baix grau	5-10 anys



Recentment s'ha publicat la European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis (<http://screening.iarc.fr/doc/ND3210390ENC.pdf>). La principal diferència de la guia clínica mencionada anteriorment (AEG) es que la guia Europea esta dissenyada per als pacients de cribrat poblacional, i s' introdueixen dues novetats principalment: la primera és que aquells pacients amb 1-2 adenomes de petita mida (< 10 mm), tubulars i sense displàsia, es consideren de BAIX RISC i s' aconsella continuar simplement amb l'estratègia de cribrat empreada fins el moment, en la majoria de casos la determinació de sang a femta per mètodes immunològics de forma biennal. La segona gran novetat, es considerar als pacients amb 5 o més adenomes o amb un adenoma de tamany igual o superior a 20 mm, com un grup d' ALT RISC i per tant tributari de repetir la colonoscòpia al any. La resta de pacients (entre 3-5 adenomes, adenomes amb displasia d'alt grau o component vellós i d'una mida d'entre 10 i 20 mm), es consideren de RISC INTERMIG, i s' aconsella una colonoscòpia de seguiment als 3 anys.

GUIES EUROPEES DE SEGUIMENT ADENOMES COLORECTALS (Programas de Cribrat)		
GRUP DE RISC		VIGILANCIA (anys)
Alt risc	Numero d'adenomes > 5 Adenomamida ≥ 20 mm	1 any
Risc Intermig	Número 3-5 adenomes Adenoma mida 10-20 mm Adenoma component vellós Adenoma amb displàsia alt grau	3 anys
Baix risc	Número 1-2 adenomes Adenoma mida < 10 mm Adenoma sense component vellós Adenoma amb displàsia baix grau	Continuar programa de cribrat

- ***Pòlips aserrats***

Els pòlips aserrats, comprenen un grup heterogeni de lesions que inclou els pòlips hiperplàsics (PHs) (que es poden a la seva vegada subdividir en la variant microvesicular, variant rica en cèl.lules de Globet i la variant pobre en mucina), els adenomes sèsils aserrats (SSA), els adenomes tradicionals aserrats (TSAa) i les lesions mixtes, totes elles caracteritzades per la presència de cèl.lules epitelials d'aspecte aserrat o dentat en l'epiteli de les criptes.

En els darrers anys, s'ha deixat de considerar als pòlips aserrats una lesió innocua, i s'ha establert clarament que alguns d'ells poden ser precursors del CCR, a través d'una seqüència alternativa a la via clàssica adenoma-carcinoma. Els càncers aserrats, son reponsables del 10-20% de tots els càncers colorectals i de mes del 30% dels càncers de interval. De fet, els pòlips aserrats, sobretot els de localització proximal, poden pasar desapercebuts o ser ressecats de forma incompleta, degut al seu aspecte no-polipoide (pla) i amb una tija sutil, que es poden confondre amb un plec engruixit. Un altre punt crític dels pòlips aserrats, es la seva major rapidesa en la progressió de la sequencia pòlip-càncer.

Els pòlips hiperplàsics s'han relacionat amb el desenvolupament dels adenocarcinomes esporàdics amb inestabilitat de microsatèlits, a través de la "via serrada" del adenocarcinoma que comporta la inactivació dels gens reparadors de l'ADN mitjanant canvis epigenètics com la hipermetilació del promotor del gen MLH1.

El risc de càncerCCR entre els pacients amb pòlips aserrats, depen de la mida, nombre i característiques histològiques dels pòlips. En un extrem del espectre, es troven els individus que compleixen criteris de la síndrome de Poliposi Aserrada, amb un notable increment de risc durant la vida de desenvolupar un CCR (20-50% de risc, sobretot aquells amb múltiples (≥ 5) pòlips aserrats de gran tamany. En l'altre extrem, ens trobem els individus amb un nombre limitat de minuscules pòlips hiperplàsics (PHs) confinats al recte-sigma, els quals no tenen un risc incrementat de CCR.

Els criteris que defineixen la Síndrome de Poliposi Aserrada, son:

- a) més de 30 pòlips hiperplàsics distribuïts al llarg de tot el colon, o
- b) 5 pòlips hiperplàsics proximals al sigma amb al menys 2 d'ells ≥ 10 mm, o
- c) Qualsevol nombre de pòlips hiperplàsics proximals al sigma en un individu que te un familiar de primer grau afecte de poliposi hiperplàsica.

Les actuals guies clíniques corrents mencionen els pòlips hiperplàsics indicant que la seva presència, si es troven al recte-sigma i són de petit, no obliga a un seguiment precoç, si no a un control als 10 anys. Si be les guies clíniques encara no han inclòs l'estrategia de seguiment dels pòlips aserrats en la planificació de la vigilància del càncer colorrectal, diferents autors enfatitzen la importància d'un seguiment equiparable als adenomes clàssics.

En la taula següent, exposem la proposta d'actualització de les guies clíniques que inclou els pòlips aserrats (*Surveillance Guidelines Should Be Updated to Recognize the Importance of Serrated Polyps, Gastroenterology 2010*).

GUIES CLÍNQUES PROPOSTES DE SEGUIMENT PÒLIPS SERRATS	
LESIÓ	VIGILÀNCIA (AnyS)
Pòliposi serrada	1
Pòlip serrat amb displàsia	3
Pòlip serrat proximal a flexura esplènica	3
Pòlip serrat \geq 10 mm	3
Pòlip serrat < 10 mm i distal a flexura esplènica	10

2.3 Síndromes hereditàries de CCR

La identificació dels pacients o de les famílies pertanyents a síndromes de càncer colorectal hereditari es cabdal per a oferir una estratègia de diagnòstic i seguiment òptim. De fet, sabem que en un grau variable, aquests pacients tenen un altrisc de desenvolupar càncer colorectal al llarg de la seva vida

Síndrome	Gen	Risc CCR
Poliposi adenomatosa familiar clàssica	APC	\approx 100 %
Poliposi adenomatosa familiar atenuada	APC	\approx 80 %
Poliposi associada al gen MYH	MYH	\approx 100 %
Síndrome Lynch	MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2	\approx 80 %
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11	\approx 40 %
Poliposi Juvenil	SMAD4, BMPR1	\approx 10-40 %

La identificació i maneig d'aquests pacients s'efectuara a la Unitat de Consell Genètic (veure mes endavant)

Els recents descobriments de gens de predisposició hereditària al càncer han permès no només optimitzar el tractament del càncer sinó també identificar, a través del diagnòstic genètic presimptomàtic, a aquells individus d'alt risc de desenvolupar determinats tipus de tumors amb l'objectiu d'aconseguir la detecció precoç i la prevenció de la neoplasia, i agumentar la supervivència associada al càncer.

Una de les eines fonamentals per a la identificació dels pacients amb càncer colorectal hereditari (CCRH) és la historia familiar. Múltiples estudis han demostrat que el grau de recollida de la historia familiar en pacients amb càncer és molt escassa. Per aquest motiu, s'ha disenyat una fulla de recollida sistemàtica dels antecedents familiars de càncer i/o pòlips (Apendix 1) que serà de'obligada complimentació per part de tots els pacients amb CCR en l'àmbit de la Unitat Funcional de CCR (UFCCR). Aquest document, ens permetrà construir de cada pacient el seu arbre genealògic de

risc a través de la eina bioinformàtica progeny@ a la unitat de Consell Genètic i efectuar una estimació del risc del pacient i familiars en risc.

Els principals síndromes de CCRH son:

2.3.1 Càncer Colorectal Hereditari No Poliposi (CCHNP)

El CCR hereditari no associat a poliposis (CCHNP), també conegut com a Síndrome de Lynch, és una malaltia hereditària amb herència autosòmica dominant i representa el 2,5% dels casos de CCR en població espanyola. Correspon a la predisposició genètica a desenvolupar CCR més freqüent, així com altres manifestacions extracolòniques associades. El CCHNP està causat per mutacions germinals en gens implicats en la via de reparació del DNA (MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2). Un individu portador d'una mutació en un d'aquests gens reparadors té un risc acumulat al llarg de la vida de desenvolupar un CCR del 80% aproximadament, d'un 50% per càncer d'endometri, entre el 10-15% pels tumors d'ovari i estómac i un risc superior a la població general per tumors de les vies urinàries, intestí prim, via biliar i pàncrees, i tumors sebàcics de la pell.

La sospita clínica del CCHNP es basa en els criteris d'Amsterdam I i II. Aquests criteris són els més específics pel diagnòstic clínic del CCHNP, però la seva baixa sensibilitat és una limitació per utilitzar-los com a única eina per identificar el CCHNP en la pràctica clínica. Per aquest motiu, es van proposar més tard els criteris de Bethesda Revisats per la identificació de tumors tributaris a estudi genètic (veure algoritme diagnòstic).

Les famílies que compleixen criteris d'Amsterdam II però que no existeix defecte en els gens reparadors ni IMS, no comparteixen la mateixa incidència de càncer que les famílies amb síndrome de Lynch ni mutacions en els gens reparadors. Aquestes famílies se les designa com a Càncer Colorectal Familiar tipus X, la base genètica del qual es desconeix, per diferenciar-lo de la síndrome de Lynch.

2.3.2 Poliposi Colònica Familiar (PAF)

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) és una malaltia hereditària autosòmica dominant que es caracteritza per la presència de múltiples pòlips adenomatosos (més de 100) distribuïts al llarg del còlon. El desenvolupament de pòlips sol iniciar-se a partir de la pubertat, encara que habitualment no ocasiona simptomatologia fins als 30-35 anys d'edat. La seva incidència és de 1 cas per 10.000-20.000 habitants. La penetrància de la malaltia és pròxima al 100% i s'estima que és responsable de l'1% dels CCRs. Un 40% dels pacients amb PAF presenten manifestacions

extracolòniques associades. Entre les més freqüents destaquen les lesions gastroduodenals (hipertròfia glandular fúndica, adenomes o pòlips hiperplàsics, adenocarcinoma), hipertròfia congènita de l'epiteli pigmentari de la retina, tumors de parts toves (desmoides, fibromes), osteomes (en maxil·lars, crani i ossos llargs) i quists epidèrmics. Més rarament s'associa a carcinoma papil·lar de tiroide, tumors cerebrals i hepatoblastomes a la infància. S'anomena síndrome de Gardner quan la PAF s'acompanya de manifestacions extracolòniques i síndrome de Turcot si s'acompanya de tumors del SNC.

La PAF posseeix un alt potencial de malignitat, de manera que si no s'efectua tractament quirúrgic, la pràctica totalitat de pacients desenvoluparan un CCR abans dels 50 anys d'edat. Les estratègies preventives en la PAF van adreçades a disminuir les causes de mortalitat (principalment, el CCR, els tumors duodenals i els tumors desmoides) i inclouen l'anàlisi genètica, la cirurgia profilàctica, la vigilància de la població afectada i la quimioprevenció.

El diagnòstic clínic de la PAF clàssica pot efectuar-se quan un individu té més de 100 adenomes colorectals o quan un individu té múltiples adenomes i és familiar de primer grau d'un pacient diagnosticat de PAF. La presència de manifestacions extracolòniques reforça la sospita diagnòstica. Els pacients afectes de PAF i els seus familiars han de ser dirigits a unitats especialitzades en CCRH per al seu registre i seguiment. El consell genètic ha de contemplar la detecció de mutacions en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), les recomanacions referents al cribratge i tractament, i l'avaluació de l'impacta emocional. En l'actualitat, la majoria de pacients amb PAF són diagnosticats en el context de programes de cribratge específics a causa dels seus antecedents familiars. No obstant això, en el 30-40% de nous casos no existeixen antecedents familiars de PAF, i són probablement deguts a mutacions *de novo* o possible mosaicisme germinal en els progenitors.

2.3.3 Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAF atenuada)

La PAF atenuada constitueix una variant de la PAF clàssica, que es caracteritza en la majoria de casos per la presència de nombrosos pòlips, generalment més de 20 i menys de 100, localitzats preferentment en el còlon dret, i amb una edat de presentació del CCR aproximadament 10 anys més tardana que en la PAF clàssica. Els individus amb poliposi atenuada normalment no tenen hipertròfia congènita de

l'epiteli de la retina, però poden presentar adenomes duodenals, pòlips fúndics gàstrics i, rars vegades, tumors desmoides. De la mateixa manera que en la PAF clàssica, les estratègies preventives van adreçades a disminuir la incidència de CCR i la seva mortalitat.

Generalment s'havia acceptat que la PAF atenuada seguia un patró d'herència autosòmic dominant causada per mutacions en el gen *APC* de la mateixa manera que la forma clàssica. No obstant s'ha demostrat que un 30% de les PAF atenuades segueixen un patró d'herència autosòmic recessiu, denominant-se aquesta alteració poliposi associada al gen *MYH*.

El diagnòstic clínic de la PAF atenuada ha de sospitar-se quan un individu té 20 o més adenomes colorectals o quan té múltiples adenomes colorectals i és familiar de primer grau d'un pacient diagnosticat de PAF clàssica o PAF atenuada.

El tractament dels malalts amb FAP depèn de l'edat del diagnòstic. Quan el diagnòstic es fa en malalts molt joves l'objectiu del tractament ha de ser el aturar el creixement dels pòlips mitjançant fàrmacs, com s'explicarà més avall. L'únic tractament definitiu acceptat en els pacients diagnosticats de FAP és el tractament quirúrgic, que s'ha de realitzar entre la segona i tercera dècada de la vida, depenent de l'evolució de la mida dels pòlips, és a dir, en aquells pacients en els que en els controls periòdics s'observa un augment de la mida dels pòlips que supera el cm, s'haurà de recomanar la cirurgia. Actualment la tècnica quirúrgica més recomanada és la colectomia total amb proctectomia mucosa, seguida d'anastomosi ileoanal, cirurgia que es realitza en dos temps (Boland i cols, 2000). També pot realitzar-se una colectomia amb una ileorectostomia i seguir posteriorment controls del recte i polipectomies d'aquesta zona.

Quan s'arriba al diagnòstic en individus molt joves, la possibilitat de frenar el creixement dels pòlips i aplaçar el moment de la cirurgia mitjançant fàrmacs inhibidors del creixement tumoral ha estat l'objectiu de múltiples estudis. Els AINES convencionals (aspirina, indometacina, piroxicam, sulindac etc.) inhibidors no selectius de la ciclooxigenasa han estat utilitzats amb aquesta finalitat, però s'ha abandonat el seu us pels efectes secundaris quan s'utilitzen a llarg termini. La isoforma COX2 de la ciclooxigenasa té una major participació en els fenòmens de creixement neoplàstic. En els últims anys el desenvolupament de fàrmacs inhibidors selectius potents de la

COX2 han donat noves esperances per aquest tipus de tractament (Bessa i cols, 2000). Els resultats d'un estudi publicat recentment demostra que l'administració durant 6 mesos de 400mg /12 hores de Celecoxib va aconseguir reduir de manera significativa la mida i el número dels pòlips en comparació amb el tractament amb placebo o amb dosi inferiors de celecoxib (Steinbacch et al, 2000). Així doncs en els pacients amb FAP és útil recomanar el tractament amb Celecoxib 400mg/12 hores.

2.3.4 Poliposi associada a gen MYH (MAP)

La PAM és una entitat d'herència autosòmica recessiva i es caracteritza per la presència de poliposi adenomatosa al colon i un risc augmentat de CCR. El seu defecte genètic consisteix en mutacions bial·lèlicas al *MYH*. Les dues variants més freqüents son Y165D y G382D, que cobreixen el 75% de les mutacions a població caucàsica.

El fenotip és similar al de la PAF atenuada, habitualment amb més de 10-15 pòlips adenomatosos o hiperplàsics. Habitualment la malaltia es presenta a partir dels 40 anys, tot i que els adenomes i el CCR es poden presentar a edats més tempranes. Al igual que a la PAF, és freqüent la aparició d'adenomes a duodè i estómac, i també tenen un increment del risc de càncers extracolònics (ovari, bufeta, tumors de glàndules sebàcies, mama). El risc de CCR al llarg de la vida és del 60-90%. Els germans tenen un 25% de possibilitats d'estar afectats i és poc freqüent que els pares o fills presentin aquesta entitat.

Tot i que habitualment el CCR es desenvolupa en context d'una poliposi, a prop del 30% dels pacients ho poden desenvolupar sense pòlips. Estudis recents han observat una prevalença de càncer associat a MYH de fins al 2-3% en CCR en menors de 50 anys.

Així, hem de sospitar mutacions al gen MYH y realitzar estudi genètic en pacients amb més de 10-15 pòlips amb patró d'herència autosòmic recessiu (malgrat no està ben establert i alguns autors recomanen només amb més de 20 pòlips), o càncer en menors de 50 anys un cop descartat una síndrome de Lynch.

Es recomana iniciar el cribratge i seguiment als 20-25 anys, realitzar polipectomia endoscòpica i vigilància anual, i valorar tractament quirúrgic (colectomia total) en aquests pacients en que el seguiment endoscòpic sigui difícil. (per el nombre o tamany

dels pòlips). Tanmateix, s'ha de fer cribratge del tumors extracolònics de forma similar que a la PAF.

2.3.5 Síndrome de Poliposi Serrada (SPS)

Als últims anys, s'ha descrit una nova entitat, els pòlips aserrats, un grup heterogeni de lesions que inclou els pòlips hiperplàsics, que es caracteritzen per la presència de cèl·lules epitelials d'aspecte aserrat al epitelí de les criptes. La seva importància radica al seu potencial de malignització per la "via aserrada", una via de carcinogènesis diferent a la coneguda seqüència adenoma-carcinoma. La seva identificació suggereix la necessitat d'actualitzar les actuals guies de vigilància.

Aquest tipus de lesions són responsables del 10-20% de tots els CCR, i poden explicar parcialment els càncers d'interval (aquells que es diagnostiquen després de una colonoscòpia normal), degut en part a la seva dificultat per ser diagnosticats (solen ser lesions planes que poden passar desapercibudes) i en part a que podrien tenir una carcinogènesis accelerada.

El risc de CCR depèn del nombre, tamany, localització i característiques histològiques dels pòlips. Estudis recents han evidenciat que la presència de pòlips aserrats proximals a l'angle esplènic o majors de 1 cm s'associen a neoplàsia avançada sincrònica. D'aquesta manera, es considera que pacients amb pòlips hiperplàsics, petits, localitzats al recte-sigma, tenen un baix risc de malignització, mentre que els d' "alt risc" (proximals, superiors a 1 cm o amb presència de displàsia), es recomana realitzar un control endoscòpic als 3 anys després de la polipectomia.

Tanmateix, s'ha definit la Síndrome de Poliposi Serrada (OMS 2010, SPS), com a una síndrome que es caracteritza per la presència de múltiples pòlips aserrats, i que té un alt risc de CCR (20-50%). La base genètica és desconeguda i s'han descrit patrons d'herència autosòmica dominant i recessiva, de manera que els familiars de primer grau tenen un risc incrementat de CCR i SPS. Els criteris diagnòstics són: 1) Més de 5 pòlips aserrats, dels quals al menys 2 són > 1 cm, 2) Pòlips hiperplàsics en familiar de 1r grau de pacient amb SPS. 3) Més de 20 pòlips aserrat de qualsevol mida amb distribució pancolònica.

El maneig recomanat per aquests pacients, tot i que no hi ha estudis prospectius, és el tractament endoscòpic amb resecció de tots els pòlips, i vigilància anual, i

considerar, en cas de que no sigui possible el control endoscòpic, el tractament quirúrgic.

És important el seguiment y assessorament d'aquests pacients a Unitats d'alt risc de CCR.

2.4 Criteris de derivació a la CAR-CCR i Unitat de Consell Genètic

Per a la identificació dels pacients amb Síndromes de predisposició Hereditària de CCR, s'han disenyat uns criteris de derivació dels pacients o familiars amb adenomes de còlon i/o CCR a la CAR-CCR i/o Unitat Consell genètic. Així mateix, s'ha establert un algoritme d'estudi de tots els pacients amb CCR visitats a la UFCCR

Criteris de derivació de pacients o familiars amb adenomes de colon i/o CCR

1.- Presència de més de 20 adenomes de colon (acumulatiu en diferents colonoscòpies de seguiment) i edat inferior a 60 anys

2.- Compliment dels criteris d'Amsterdam II

CRITERIS D'AMSTERDAM II:

1. ≥ 3 individus amb càncer colorectal (CCR) o tumor associat a la síndrome de Lynch (endometri, intestí prim, urèter o pelvis renal), un d'ells familiar de primer grau dels altres dos, i
2. afectació de dues generacions consecutives, i
3. com a mínim un cas diagnosticat abans dels 50 anys, i
4. exclusió del diagnòstic de poliposi adenomatosa familiar, i
5. confirmació del diagnòstic amb informes anatomopatològics.

¹ Tumors associats a la síndrome de Lynch (segons criteris de Bethesda): CCR, endometri, estómac, ovari, pàncrees, urèter i pelvis renal, tracte biliar, cerebral (glioblastoma), adenomes sebàcics i queratoacantomes, i intestí prim.

² Presència de limfòcits infiltrants de tumor, reacció Crohn-like, diferenciació mucino-sa/anell de segell, o creixement medul·lar.

³ Familiars de primer grau: pares, germans, i fills.

⁴ Familiars de segon grau: avis, tiets i nebots.

3.- Compliment dels Criteris de Bethesda Revisats

CRITERIS REVISATS DE BETHESDA:

1. Pacient amb CCR diagnosticat abans dels 50 anys, o
2. pacient amb CCR sincrònic o metacrònic, o un altre tumor associat a la síndrome de Lynch¹, independentment de l'edat del diagnòstic, o
3. pacient amb CCR amb histologia característica² de síndrome de Lynch diagnosticat abans dels 60 anys, o
4. pacient amb CCR i ≥ 1 familiars de primer grau³ amb un tumor associat a la síndrome de Lynch¹, un dels càncers diagnosticats abans dels 50 anys, o
5. pacient amb CCR i ≥ 2 familiars de primer o segon grau⁴ amb un tumor associat a la síndrome de Lynch¹, independentment de l'edat del diagnòstic.

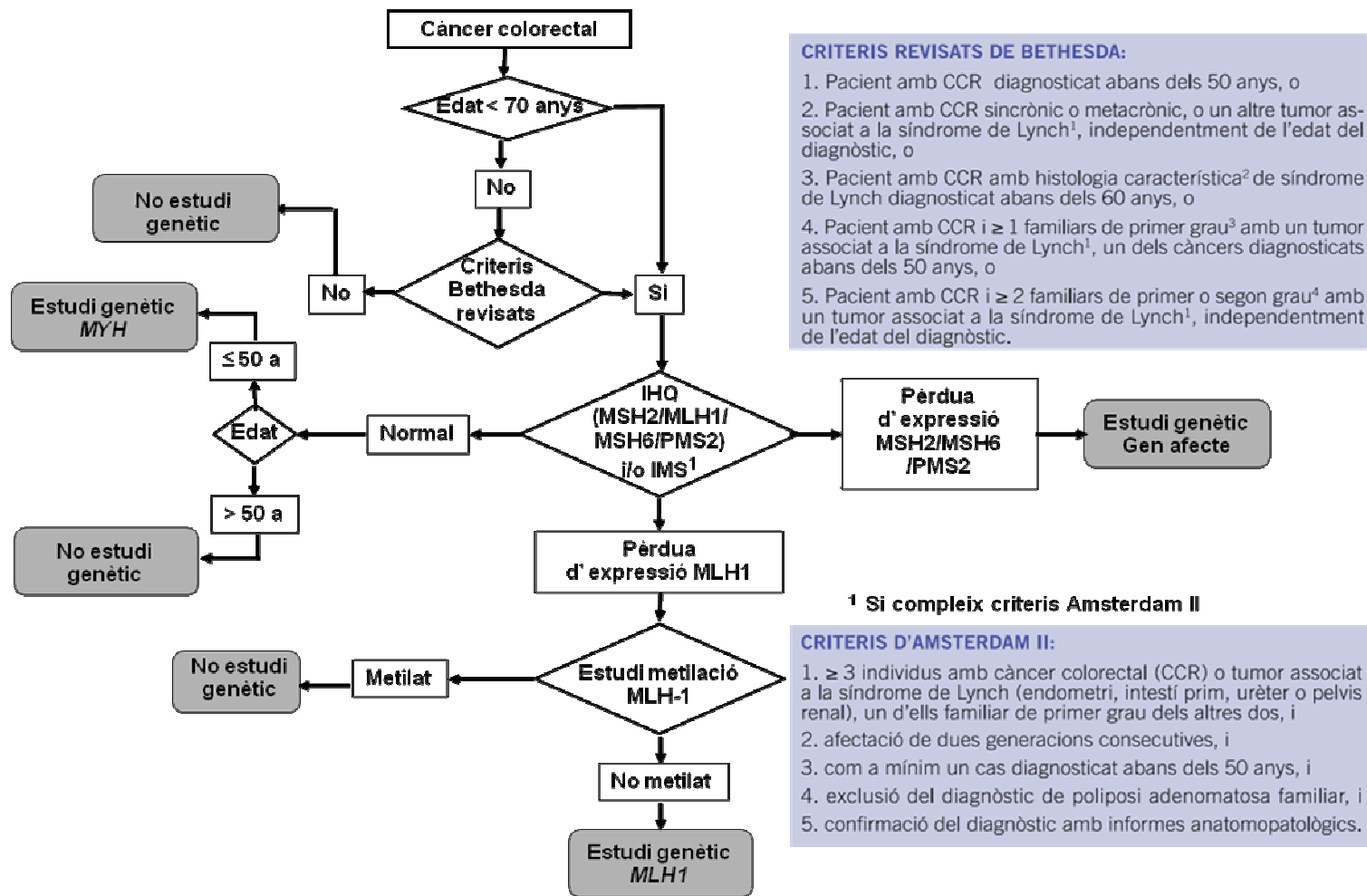
¹ Tumors associats a la síndrome de Lynch (segons criteris de Bethesda): CCR, endometri, estómac, ovari, pàncrees, urèter i pelvis renal, tracte biliar, cerebral (glioblastoma), adenomes sebàcics i queratoacantomes, i intestí prim.

² Presència de limfòcits infiltrants de tumor, reacció Crohn-like, diferenciació mucino-sa/anell de segell, o creixement medul·lar.

³ Familiars de primer grau: pares, germans, i fills.

⁴ Familiars de segon grau: avis, tiets i nebots.

Algoritme d'estudi dels pacients amb CCR diagnòsticats a la Unitat de Consell genètic



CRITERIS REVISATS DE BETHESDA:

1. Pacient amb CCR diagnosticat abans dels 50 anys, o
2. Pacient amb CCR sincrònic o metacrònic, o un altre tumor associat a la síndrome de Lynch¹, independentment de l'edat del diagnòstic, o
3. Pacient amb CCR amb histologia característica² de síndrome de Lynch diagnosticat abans dels 60 anys, o
4. Pacient amb CCR i ≥ 1 familiars de primer grau³ amb un tumor associat a la síndrome de Lynch¹, un dels càncers diagnosticats abans dels 50 anys, o
5. Pacient amb CCR i ≥ 2 familiars de primer o segon grau⁴ amb un tumor associat a la síndrome de Lynch¹, independentment de l'edat del diagnòstic.

¹ Si compleix criteris Amsterdam II

CRITERIS D'AMSTERDAM II:

1. ≥ 3 individus amb càncer colorectal (CCR) o tumor associat a la síndrome de Lynch (endometri, intestí prim, urèter o pelvis renal), un d'ells familiar de primer grau dels altres dos, i
2. afectació de dues generacions consecutives, i
3. com a mínim un cas diagnosticat abans dels 50 anys, i
4. exclusió del diagnòstic de poliposi adenomatosa familiar, i
5. confirmació del diagnòstic amb informes anatomopatològics.

3. CLASSIFICACIÓ DEL CARCINOMA COLORECTAL

3.1 Regions del còlon

El còlon s'estén des de l'íleum terminal fins al canal anal. Per a classificar-ho es divideix en sublocalitzacions anatòmiques segons la *Classificación Internacional de Enfermedades para Oncología* (CIE-O) 1ª edició

Regió anatòmica	Còdig numèric
Còlon	
Cec	153.4
Còlon ascendent	153.6
Angle hepàtic del còlon	153.0
Còlon transvers	153.1
Angle esplènic del còlon	153.7
Còlon descendent	153.2
Còlon sigmoide	153.3
Recte	
Unió rectosigmoide	154.0
Recte	154.1

Quant es diagnostiquen sincrònicament dos o més CCRs amb diferent sublocalització utilitzarem el codi 153.8 i quant no es coneix la sublocalització el codi 153.9

3.2 Classificació TNM (7ª Ed.) 2010

La 7ª edició de la classificació TNM del American Joint Committee on Cancer's (AJCC) staging, inclou un grapat de modificacions en relació al estadiatge TNM del colon. Aquesta clasificació s'aplica exclusivament als carcinomes (Hermanek et Sobin, 1997). La classificació patològica (i.e. pTpNpM) equival a la classificació quirúrgica.

Tumor Primari	
TX	El tumor primari no pot ser avaluat
T0	No hi ha cap evidència de tumor primari
Tis	Carcinoma in situ.
T1	El tumor ha envaït la submucosa.
T2	El tumor ha envaït la muscularis pròpia
T3	El tumor s'estén a través de la muscularis pròpia cap el teixit pericòlorectal
T4a	El tumor penetra a la superfície del peritoni visceral
T4b	El tumor invaeix directament o està adherit a altres òrgans o estructures

Afectació ganglionar regional	
NX	La afectació ganglionar no pot ser avaluada
N0	No metàstasi ganglionar regional
N1	Afectació de 1 a 3 ganglis limfàtics positius
N1a	1 gangli limfàtic positiu
N1b	2 o 3 ganglis limfàtics positius
N1c	Presència de dipòsits tumorals a la subserosa, mesenteri, o en el teixit pericòlic o perirectal no peritonitzat, sense metàstasi ganglionar regional
N2	4 o més ganglis limfàtics regionals positius
N2a	4 a 6 ganglis limfàtics positius
N2b	7 o més ganglis limfàtics positius

Metàstasi a distància	
M0	No hi ha metàstasis a distància
M1	Metàstasis a distància
M1a	Metàstasi confinada a un orga o llo (p.e. fetge, pulmó, ovari, gangli mo regional)
M1b	Metàstasi en més de un orga/lloc o al peritoni

En l'actual classificació el estadi II es subdivideix en:

IIA: Lesions T3 que invaeixen a través de la muscularis pròpia el teixit pericorectal

IIB: Lesions T4a que penetren directament a la superfície del peritoni visceral

IIC: Lesions T4b on el tumor envaeix o està adherit a d'altres òrgans o estructures

La definició de N1 i N2 també s'ha revisat per reflectir l' impacte prognòstic del nombre de ganglis regionals afectats.

Les lesions N1 (1 a 3 ganglis limfàtics positius) s'ha subdivideix en

N1a: 1 gangli limfàtic positiu

N1b: 2 o 3 ganglis limfàtics positius

Les lesions N2 (4 o mes ganglis limfàtics regionals positius) s'ha subdivideix en

N2a: 4 a 6 ganglis limfàtics positius

N2b: 7 o més ganglis limfàtics positius

Adicionalment, la presència de dipòsits tumorals a la subserosa, mesenteri, o en el teixit pericolic o perirectal no peritonitzat, sense metàstasi ganglionar regional es clasifiquen com N1c

Estadatge TNM

Estadi	T	N	M	Dukes	MAC
0	Is	NO	M0	-	-
I	T1	NO	M0	A	A
	T2	NO	M0	A	B1
IIA	T3	NO	M0	B	B2
IIB	T4a	NO	M0	B	B2
IIC	T4b	NO	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	Qualssevol T	Qualssevol N	M1a		D
IVB	Qualssevol T	Qualssevol N	M1b		D

3.3 Classificació del tumor residual

La absència o presència de tumor residual després del tractament es descriu amb el símbol R (Hermanek y Sobin, 2003).

RX) No es pot avaluar la presència de tumor residual

R0) Cap evidència de tumor residual

R1) Hi ha evidència de tumor residual microscòpic.

R2) Hi ha evidència de tumor residual macroscòpic.

L'any 2002 es va publicar una àmplia revisió de la classificació TNM del tumor residual que té en compte diferents escenaris clínics com la presència de cèl·lules malignes en el líquid del rentat peritoneal o un marge <1 mm (Wittekind C, 2002).

4. PROTOCOL DIAGNÒSTIC

Aquests són els ítems que cal documentar a la Història Clínica de tot malalt amb CCR atès a l'Hospital del Mar.

4.1. Anamnesi

- Història familiar complerta (Entrega del full de recollida estructurada de la història familiar. Annex 1)
- Antecedents laborals
- Hàbits tòxics
- Antecedents patològics i farmacològics
- Malaltia actual (primer síntoma en relació al CCR i data d'aparició), altres símptomes apareguts en l'evolució, exploracions realitzades.

4.2. Exploració física

Repercussió sobre l' estat general avaluat per l'índex de Karnofsky (Annex 2)

Exploració física general.

En el cas dels carcinomes rectals el tacte rectal ha de descriure la localització exacta de la zona afectada del recte, la extensió circumferencial, la distància al marge anal, tipus de tumor (exofític, ulcerat, sèssil) i la mobilitat segons la classificació de York-Mason: mobilitat lliure de la mucosa (cT1), mobilitat lliure rectal (cT2), fixació lleugera (cT3), fixació complerta recta (cT4).

4.3. Exploracions complementàries

4.3.1. Anàlisi de sang

Es sol · licitarà un hemograma complert, siderèmia i ferritina, coagulació, funció renal i ionograma, funció hepàtica, albúmina, CEA i CA 19,9. Aquests marcadors tumorals cal demanar-los en el postoperatori, a les 3-4 setmanes de la intervenció, si prèviament estaven elevats.

4.3.2 Diagnòstic local

Endoscòpia digestiva baixa complerta amb biòpsia de les lesions sospitoses. La realització d'una TC amb ènema d'aigua com a part de l'estudi d'extensió (veure més

endavant) permetrà identificar la presència de neoplàsies sincròniques en aquells pacients en què l'endoscòpia digestiva baixa sigui incompleta per estenosi.

4.3.3 Marcatge endoscòpic de lesions colòniques

La localització precisa de les lesions en el còlon es essencial quan es requereix una resecció quirúrgica o si es necessari efectuar un seguiment endoscòpic d'una lesió. Algunes lesions del còlon que requereixen extirpació quirúrgica poden ser detectades per palpació durant una laparotomia oberta. No obstant, les lesions petites i aquelles que s'han ressecat durant la colonoscòpia, poden ser difícils de localitzar. Inclús algunes lesions grans poden no ser palpables, si son toves i compresibles (Richter RM, 1973). Aquest problema s'agreuja en la cirurgia laparoscòpica, on es important un marcador visible. Segons alguns estudis, (Solon, 2009) fins el 28% de les lesions de còlon es localitzen de forma errònea quant es combina el TC i la colonoscopia.

- **Indicacions del marcatge endoscòpic:**

Lesions que no estan pròximes a una estructura anatòmica inequívoca que en el còlon són la vàlvula ileocecal i el marge anal extern.

Lesions neoplàsiques que no poden ser ressecades mitjançant endoscopia.

Pòlips ressecables mitjançant endoscòpia que son sospitosos de invasivitat, o pòlips de gran mida que es ressecan en fragments i que presumiblement necessitaran seguiment endoscòpic o resecció quirúrgica.

- **Técnica:**

Es recomana la injecció a través del catéter amb agulla de injecció de SPOT, una suspensió estèril de partícules de carbó. La agulla ha d'entar amb un angle, de manera que permeti la injecció submucosa, evitant atravesar la paret intestinal.

La formació d'una ampolla submucosa amb serum salí pot ajudar a localitzar la submucosa i immediatament injectar el marcador sobre l'ampolla. S'ha de injectar en almenys tres quadrants, en el marge distal de la lesió (Park JW, 2008). S'ha de comprovar en cada injecció que s'aixeca una ampolla submucosa negra o blavosa. S'ha de documentar en el informe d'endoscòpia el marcatge, i es important destacar si hi ha lesions marcades en mes d'una localització.

La eficàcia es alta, casi el 100%, permet la localització de les lesions, i es duradera, al menys 10 anys. Les complicacions son rares, la injecció de la formulació comercial SPOT, no s'ha associat a complicacions (Askin MO, 2002)

4.3.4. Diagnòstic d'extensió

- Radiografia de tòrax P.A i perfil
- Tomografia axial computada toràcica i abdominal en tots els casos. La TC abdominal es realitzarà amb enema d'aigua per caracteritzar millor la neoplàsia i detectar lesions sincròniques en el cas de lesions estenosants
- RNM pèlvica en els tumors de recte. S'especificarà el grau d'invasió a la paret del recte, la presència d'adenopaties i la distància mínima al marge circumferencial des de la neoplàsia i de les adenopaties.
- Ecografia endorectal en els tumors del recte sempre que tècnicament sigui possible.
- Endoscòpia digestiva alta fins a segona porció duodenal quan hi ha sospita d'invasió gàstrica i la neoplàsia és d' angle hepàtic, còlon transvers o d'angle esplènic.
- Qualsevol exploració dirigida per la clínica

4.4. Valoració de risc quirúrgic

El Servei d'Anestesiologia realitzarà amb antelació la valoració preoperatòria i del risc quirúrgic. Es realitzaran totes aquelles exploracions complementàries (proves funcionals respiratòries, ecocardiografia) i valoracions per altres especialistes que es consideri necessari.

4.5. Tractament de l'anèmia

La anèmia ferropènica es caracteritza per ser microcítica, hipocroma i amb una intensa anisocitosism amb concentracions baixes de ferro en sang, descens de la saturació de la transferrina i disminució de la ferritina. No obstant, el diagnòstic pot complicarse per:

- a) No en tots els casos hi ha microcitosis
- b) La ferritina, un indicador dels diposits de ferro, es també un reactant de fase aguda, per lo que pot estar falsament normal
- c) Les causes de l'anèmia són múltiples i poden dificultar el procés diagnòstic

Distingir l'anèmia ferropènica de l'anèmia del procés crònic, no sempre es fàcil, però alguns paràmetres ens poden ajudar.

Variable	Anèmia malaltia crònica	Anèmia per dèficit de ferro	Ambdós condicions
Ferro	Disminuit	Disminuit	Disminuit
Transferrina	Disminuida o normal	Augmentada	Disminuit
Saturació transferrina	Disminuida	Reduïda	Disminuit
Ferritina	Augmentada	Reduïda	Disminuit a normal
Receptor soluble transferrina	Normal	Augmentat	Normal a augmentada
Ratio de receptor soluble transferrina respecte log ferritina	Baixa (<1)	Alt (>2)	Alt (>2)
Nivells citokines	Elevats	Normal	Augmentat
Eritropoyetina	Normal o poc elevada per el grau anèmia	Elevada	Elevada o normal

El tractament de la causa es el tractament fonamental de l'anèmia, no obstant, es habitual la necessitat d'omplir els dipòsits de ferro, amb tres opcions:

- a) Transfusió hemoderivats
- b) Ferroteràpia oral
- c) Ferroteràpia endovenosa

Ferroteràpia oral

Punts claus del tractament ferro oral:

- No hi han evidències que l'administració en dejuni augmenti l'absorció de ferro i si es produeix una disminució de la tolerància
- Es solen recomanar dosi elevades (2 o 3 comprimits diaris) sense fonament, pues un sol comprimit dels preparats de sulfat ferrós (Ferrogradumet ® / tardyferon ®) proporciona mes de la quantitat de ferro que el budell pot absorbir
- No hi ha evidència que altres formulacions de ferro siguin superiors en tolerància o resposta clínica
- La resposta al tractament ferro oral es lenta. Es considera que un cop recuperada l'anèmia es necesiten 3 mesos per omplir dipòsits.

Ferrotèrapia endovenosa

Moltes vegades es necessita una resposta ràpida per la urgència clínica, o hi ha una mala tolerància per lo que estaria indicat el ferro endovenós. Un cop indicat el tractament endovenós, cal estimar les necessitats de cada pacient amb la fórmula següent:

Dèficit total de ferro (mg)= [pes (Kg) x (Hb objectiu – Hb pacient (g/l) x 0,24] + 500 (dipòsit aproximat, encara que variable)

En l'actualitat existeixen dues formulacions de ferro endovenós, el ferro sacarosa (venofer ®) i el ferro carboximaltosa (ferrinject ®). Les diferències entre ambdós es reflexen a la següent taula.

Nom	FERRO CARBOXIMALTOSA	FERRO SACAROSA
	Ferinject ®	Venofer ®
Presentació	Vials de 100 mg i 2 mL Vials de 500 mg i 2 mL	Ampolles de 100 mg i 5 mL
Via administració	intravenosa	Intravenosa
Posologia		
Dosi acumulativa	Calculada segons pacient	Calculada segons pacient
Dosi única màxima tolerada		
- Bolus	200 mg	200 mg
- Perfusió	1000 mg	200 mg
Dosi semanal màxima tolerada	1000 mg o 15 mg/Kg	600 mg
Temps mínims d'administració		
- Bolus	Sense restricció	10 min (Dosis de 200 mg)
- Perfusió	15 minuts (dosi 1000 mg)	30 min (Dosi de 200 mg)
Dosi de prova previa	NO	Si
Duració del tractament (Pacient 70 Kg i Hb <10 g/dl)	2 semanas	3 semanas
Visites Hospital de Dia	2	7
Cost tractament		
100 mg-500 mg	96.2 Euros	11.2-55.6 euros
500 mg-1000mg	192.4 euros	55.6-111.2 euros

Pes corporal	35 Kg a < 70 Kg		≥ 70 Kg	
	≥ 10	< 10	≥ 10	< 10
Hb (g/dL)	≥ 10	< 10	≥ 10	< 10
Dosi total ferro ev	1000 mg	1500 mg	1500 mg	2000 mg
Administració semana 1	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Administració semana 2		500 mg	500 mg	1000 mg

- No excedir > 500 mg en pacients < 35 Kg
- En pacients amb Insuf renal crònica en hemodiàlisi no excedir dosi màxima diària de 200 mg de ferro

5. PROTOCOL TERAPÈUTIC

5.1. Tractament quirúrgic electiu de la neoplàsia primària

5.1.1. Consentiment informat i proves creuades

El cirurgià informarà al pacient del risc de mort i complicacions postoperatòries (dehiscència de la sutura, infecció, trombosi venosa entre altres) a més del risc de recurrència. El pacient haurà de signar el consentiment informat. Es faran proves creuades i es reservarà sang en quantitat variable en funció de la cirurgia prevista i els nivells de hemoglobina preoperatòria. L'efecte nociu de la transfusió sanguínia en el pronòstic del càncer de còlon (Burrows, 1982) no ha estat demostrat en estudis comparatius (Busch, 1993).

5.1.2. Tipus de intervenció en cirurgia programada

- ***Cec, còlon ascendent, angle hepàtic i còlon transvers***

Hemicolectomia dreta, ampliada segons la localització del tumor, incloent pedicle vascular i drenatge limfàtic corresponent.

- ***Angle esplènic del còlon i còlon descendent***

Hemicolectomia dreta ampliada fins la lligadura de l'artèria còlica esquerra. Hemicolectomia esquerra incloent pedicle vascular i drenatge limfàtic corresponent. Generalment suposa la lligadura de l'artèria mesentèrica inferior a nivell de l'aorta, en funció de la localització del tumor.

- ***Còlon sigmoide***

Sigmoidectomia o hemicolectomia esquerra incloent pedicle vascular i drenatge limfàtic corresponent.

- ***Recte i unió rectosigmoide***

La exèresi total del mesorecte amb preservació de la fàscia mesorectal, introduïda fa més de 20 anys, ha permès aconseguir xifres de recurrència local inferiors al 10% (Heald RJ, 1995). En els tumors del terç mig i distals cal realitzar una escissió total del mesorecte. En els del terç proximal no és necessari si es pot fer una resecció del mesorecte i del recte 5 cm per sota del límit distal del tumor. Cal intentar preservar l'esfínter anal (resecció anterior). Sempre que sigui tècnicament possible es realitzarà algun tipus de reservori (reservori colònic en J o anastomosi latero-terminal) quan l'anastomosi estigui a menys de 5 cm del marge anal (Pera M, 2005). En aquells pacients en els quals l'anastomosi quedi a menys de 6 cm del marge anal,

especialment quan han rebut radioteràpia preoperatòria, es realitzarà una ileostomia derivativa de protecció. L'amputació abdomino-perineal de recte (intervenció de Miles) es reservarà per aquells casos en que no sigui possible preservar el sistema esfinterià per infiltració del mateix o dels músculs elevadors. A l'amputació s'inclouran els músculs elevadors per tal d'obtenir una peça de resecció cilíndrica i disminuir el risc d'afectació del marge circumferencial (Holm T, 2007). En cas necessari, es reconstruirà el sòl de la pelvis amb un penjoll musculocutani o amb una malla. Els estomes de protecció i els estomes definitius (intervenció de Miles) seran marcats abans de la intervenció quirúrgica per la infermera estomaterapeuta.

- ***Resecció local en les neoplàsies de recte. Cirurgia endoscòpica transanal (TEO)***

En pacients amb càncer de recte molt seleccionats (<5%) és possible realitzar una resecció local del tumor per via transanal sense necessitat de realitzar una cirurgia radical per via abdominal. Es tracta d'un procediment quirúrgic associat a molta menys morbiditat però que s'ha de reservar a pacients amb una probabilitat molt baixa de metastasi ganglionars al mesorecte (Kim E, 2008). Els criteris per poder realitzar una resecció local són: tumors de <4 cm, mòbils a l'exploració digital, T0-T1 d'acord amb l'estadificació per ecografia endorectal i sense factors de mal pronòstic en l'estudi patològic de les biòpsies (alt grau, infiltració vascular o limfàtica).

Una de les limitacions de la resecció transanal convencional és la impossibilitat d'accedir a lesions per sobre dels 8 cm des del marge anal. La cirurgia endoscòpica transanal (TEO) és un procediment pel qual, mitjançant instrumental específic, és possible l'exèresi de grans adenomes i de càncers incipients del recte fins a 15 cm del marge anal (Serra-Aracil X, 2008). Amb aquesta tècnica es poden ressecat lesions que abans només podien ser tractades mitjançant cirurgia més agressiva: resecció anterior de recte, amputació abdomino-perineal de recte i tècniques més complexes com la de Mason i la de Kraske.

L'instrumental específic de la TEO consta d'un rectoscopi de 4cm de diàmetre, amb possibilitat de treball amb dues longituds (7,5 i 15cm), un sistema d'insuflació contínua i de regulació automàtica que crea un neumorrecte constant i un instrumental de treball i un sistema de visió d'alta definició comparable a l'instrumental de laparoscòpia convencional. Amb aquesta tècnica es realitza una resecció de paret completa rectal que permet una anàlisi patològic de la profunditat de la lesió amb una millor visualització que la que ofereix la via transrectal convencional.

Per a la selecció correcta dels pacients candidats a aquest procediment cal una estadificació preoperatòria exhaustiva que inclou:

- Endoscòpica: en ella a més de la biòpsia s'ha d'informar de forma sobre les

característiques de la lesió (mida i localització). En cas de tractar-se d'una cicatriu (pòlip ressecat prèviament amb infiltració) cal el marcatge de la mateixa per a la seva correcta localització quirúrgica.

- Ecografia endorectal, caracterització oncològica i situació
- RNM a més de la caracterització oncològica, interessa que es valori la

localització de la lesió i la seva distància a la reflexió peritoneal.

En aquells casos en què l'estadificació ofereixi dubtes sobre el grau d'infiltració en profunditat de la neoplàsia, és possible realitzar una resecció endoanal a manera de *biòpsia excisional* i si l'estudi histopatològic mostra un T2 o la presència de factors de mal pronòstic es realitzarà en les següents setmanes una cirurgia radical.

En pacients amb molt alt risc quirúrgic en què està indicada una cirurgia radical és possible fer una resecció endoanal pal·liativa si les característiques del tumor ho permeten (Serra-Aracil X, 2009).

5.1.3. Resecció de neoplàsies sincròniques i metacròniques

La incidència de diagnòstic de neoplàsies sincròniques en el CCR és del 2 al 9%, segons estudis clàssics (Welch, 1981). La localització de les lesions i el risc quirúrgic són els factors decisius en la decisió de realitzar 2 reseccions aïllades o bé una resecció conjunta de les neoplàsies sincròniques mitjançant una colectomia subtotal. De fet, en revisions recents no consideren que existeixi diferències en la evolució i les complicacions (Otchy, 2004). A més, existeix algun estudi clàssic que demostrà que la realització de varies anastomosis pot tenir la mateixa incidència de dehiscència de l'anastomosis i mortalitat, que els pacients amb una anastomosis (Whelan RL, 1989). Es considera adequat realitzar una colectomia subtotal donat que aquesta tècnica permet evitar els inconvenients de l'aport vascular del còlon restant generat amb la cirurgia prèvia. En els casos que la cirurgia prèvia hagi estat sobre el recte (resecció anterior de recte) es considera la possibilitat de realitzar una resecció segmentària de la nova part del còlon afecte amb el tumor.

5.1.4. Cirurgia i Síndrome de Lynch

Encara que no existeixen estudis controlats, s'accepta que la millor opció tècnica és la colectomia total amb una ileorrectostomia (Fitzibbons RJ, 1987; Márquez MF, 2011). En un estudi recent en què es va comparar la colectomia total amb la resecció colònica segmentària en pacients amb CCR diagnosticats de síndrome de Lynch es va observar un augment en l'esperança de vida a 2,3 anys en pacients joves als quals se'ls va realitzar la colectomia total (de Vos tot Nederveen Cappel WH, 2003). Per

contra, no hi ha estudis que permetin recomanar la cirurgia profilàctica en pacients amb síndrome de Lynch que no hagin desenvolupat un CCR (Márquez MF, 2011).

En els casos especials de Síndrome de Lynch tipus II que afecti a dones i donat l'elevat risc de neoplàsia ginecològica associada, s'aconsella considerar la histerectomia abdominal amb anexectomia bilateral i ooforectomia bilateral. En casos concrets de pacients joves que no han tingut descendència, la cirurgia ginecològica es podria evitar, sempre i quan es realitzi una vigilància periòdica estricta en el seguiment, donat l'elevat risc de neoplàsia a aquest nivell.

5.1.5. Cirurgia laparoscòpica

Múltiples estudis han demostrat la possibilitat i seguretat de la cirurgia laparoscòpica pel tractament del CCR (Whelan RL, 2001). La cirurgia laparoscòpica o mínimament invasiva presenta varies avantatges en front a la cirurgia convencional o cirurgia oberta: un menor traumatisme quirúrgic, menor immunodepressió postoperatoria, menys dolor, un menor índex d'infecció i d'altres complicacions de la ferida operatòria, millor resultat estètic i una reducció de la estada hospitalària (Lacy AM, 2000). Les desavantatges inclouen en canvi, una major complexitat tècnica de manera que en ocasions el temps operatori es major i l'aprenentatge és més lent. Encara que el cost de la intervenció quirúrgica es major, la menor estada hospitalària permet una reducció en el cost global del procediment terapèutic. En pacients amb CCR es fonamental seguir els principis d'una ressecció oncològica. Estudis anatomopatològics de les peces quirúrgiques ha demostrat que no hi ha diferències en la extensió de la ressecció intestinal ni en el nombre de ganglis limfàtics inclosos al comparar la cirurgia oberta i la cirurgia laparoscòpica (Lacy AM 2002). Fa uns anys es va detectar un augment en la incidència dels implants en las ferides quirúrgiques, però en l'actualitat el percentatge es inferior al 2%, similar a la cirurgia oberta. Varis estudis multicèntrics realitzats als Estats Units d'Amèrica (Weeks JC, 2002) i a Europa (Veldkamp R, 2005) han demostrat que els resultats oncològics de la cirurgia laparoscòpica no son pitjor que els de la cirurgia oberta. Aquest tipus d'abordatge quirúrgic es considera actualment contraindicat en pacients amb neoplàsies voluminoses, exterioritzades o amb infiltració d'òrgans veïns adjacents, pel risc de alliberació de cèl·lules neoplàssiques i la seva disseminació per l'efecte del CO₂. També està contraindicat en pacients amb neoplàsies oclusives amb dilatació important del budell prim, donat el risc de lesions durant la realització del pneumoperitoni o durant la col·locació dels trócars. La cirurgia prèvia no es una contraindicació absoluta per aquest tipus d'abordatge, entenent però que la intervenció

pot ésser tècnicament més difícil depenent de les adherències i l'índex de conversió és major (al voltant del 20%). Les neoplàsies de petita mida, no exterioritzades, així com els pòlips poden ser difícils de localitzar amb aquest abordatge. Es per això, que considerem necessari la realització d'una enema opaca a tots els pacients amb neoplàsies del còlon transvers, còlon descendent, sigma i recte, a pesar de que s'hagi realitzat una colonoscopia total. En els pacients amb neoplàsies del còlon dret en els que se s'hagi identificat clarament la vàlvula ileocecal i l'angle hepàtic del còlon no serà necessari realitzar una enema opaca. Per a localitzar intraoperatòriament els pòlips i/o neoplàsies de petita mida, que la previsió indiqui que poden ésser difícils de visualitzar durant la cirurgia en l'enema opaca, es recomana utilitzar un tatuatge amb tinta xinesa per endoscòpia prèviament a la intervenció quirúrgica.

5.1.6. Rehabilitació multimodal

Durant l'última dècada s'ha produït un progressiu augment en l'aplicació dels programes de rehabilitació multimodal (RHMM) en cirurgia colorectal. Aquests programes es basen en la combinació de diferents actuacions per tal de disminuir l'estrès quirúrgic i facilitar la recuperació postoperatòria del pacient (Kehlet H, 2005) Per a la seva posada en marxa és necessària la coordinació dels especialistes que participen en les diferents fases del procés. Els programes de RHMM es caracteritzen per una informació exhaustiva als pacients, oral i escrita, destacant la importància de la seva col.laboració activa en el procés, l'aplicació d'un protocol d'analgèsia òptim, la restricció de sobrecàrregues hídriques, la mobilització primerenca i l'inici precoç de la dieta. D'aquesta manera, els programes de RHMM han aconseguit accelerar l'evolució postoperatòria, escurçar l'estada hospitalària i reduir els costos sanitaris (Gil-Egea MJ, 2008)

L'any 2006 es va posar en marxa a la Unitat de Cirurgia Colorectal del nostre hospital un programa de rehabilitació multimodal amb el qual s'ha aconseguit reduir l'estada hospitalària en més de 3 dies sense augmentar la morbiditat ni els reingressos i amb el consegüent impacte positiu sobre el cost sanitari (Salvans S, 2013). En l'actualitat apliquem la rehabilitació multimodal a tots els pacients intervinguts de CCR tant per via oberta com laparoscòpica.

Els elements fonamentals d'un programa de rehabilitació multimodal aplicat durant el període perioperatori són els següents:

Fase preoperatòria

- En consultes externes: informació oral i escrita del cirurgià i informació d'infermeria.
- A l'ingrés hospitalari: s'administra Nutrició Enteral 1000 cc que contenen 135 g d'hidrats de carboni (Edanec ®) juntament amb hidratació oral fins a 6 hores abans de

la intervenció.

- Preparació de còlon amb polietilenglicol només en cas de neoplàsia de recte que necessita estoma de protecció, neoplàsies estenosants i si es preveu la necessitat d'una endoscòpia intraoperatòria
- Profilaxi antibiòtica: Metronidazole 1000 mg i Gentamicina 240mg
- Profilaxi tromboembòlica: Bemiparina 3500 UI sc diàriament fins a 3 setmanes després de la intervenció

Fase peroperatòria:

Protocol d'anestesiologia:

- Analgèsia epidural que es perllonga durant les primeres 48 hores postoperatòries i analgèsics d'acció curta
- Evitar la sobrecàrrega líquida ajustada a 6-8 ml / kg / h
- Prevenir la hipotèrmia intraoperatòries amb sueroteràpia a 37 ° C i ús de manta tèrmica.

Fase postoperatòria

- Dieta progressiva a partir de les 4-6 h postoperatòries retirant sueroteràpia quan el pacient presenta tolerància a ingesta.
- Mobilització amb sedestació i deambulació precoç

Els pacients són donats d'alta hospitalària quan compleixen els criteris d'alta: tolerància a la dieta sòlida, dolor controlat amb analgèsia oral i mobilització correcta.

5.2. Tractament quirúrgic urgent de la neoplàsia primària

5.2.1. Tipus d'intervenció en cirurgia urgent

Cal intentar que la cirurgia es faci durant el dia i no a la nit. Es mantindran les consideracions generals respecte al consentiment informat i proves creades.

- ***Cec, còlon ascendent, angle hepàtic i còlon transvers***

Habitualment serà possible fer una hemicolectomia dreta.

- ***Angle esplènic del còlon, còlon descendent i còlon sigmoide***

Segons l'experiència de l'equip quirúrgic es farà una operació de Hartmann, o bé un rentat anterògrad preoperatori amb resecció i anastomosi colòlica. A valoració del cirurgia pot optar-se per una hemicolectomia dreta ampliada o una colectomia subtotal.

- **Recte i unió rectosigmoide**

És infreqüent que les neoplàsies de recte provoquin oclusió intestinal. Es farà una colostomia en ansa a nivell de còlon sigmoide per a pogué fer posteriorment radioteràpia i quimioteràpia abans de la exèresi del tumor.

5.2.2. Col.locació de pròtesi endoscòpica

La indicació per la colocació d'una pròtesis de còlon hauria de ser defnida rera la evaluació individualitzada per a cada pacient de les dades clíniques i radiològiques per un equip multidisciplinar de adiólegs, cirurgians i endoscopistes.

Un cop efectuada la valoració, les dues principals indicacions per a la colocació d'una pròtesis de còlon en un quadre d'obstrucció per patologia maligna son:

- a) Descompresió colònica prèvia a cirurgia resectiva (també anomenada pont a la cirurgia)
- b) paliació d'obstrucció per lesió tumoral no tributària de cirurgia curativa

Les pròtesis metàl·liques autoexpandibles permeten la descompresió del còlon amb alleugeriment de l'obstrucció aguda, la estabilització del estat general, la preparació preoperatòria del còlon i la realització d'un estadiatge complet de la lesió, incloent la realització d'una endoscòpia digestiva baixa completa per descartar neoplasies sincròniques (Jiménez-Pérez J, 2011). No obstant això, el benefici de la pròtesi endoscòpica com a pont a la cirurgia enfront de la cirurgia urgent no està del tot demostrat si tenim en compte els últims metaanàlisis publicats (Tan CJ, 2012). Això és degut, en part, a la baixa qualitat d'alguns dels estudis aleatoritzats publicats (van Hooft JE. 2011; Pirlet IA, 2011). La col·locació d'una pròtesi endoscòpica es realitzarà de forma selectiva en aquells pacients en què es consideri que es pot obtenir un major benefici transformant el procediment quirúrgic urgent en un electiu. Per a això es tindrà en compte no només l'estat del pacient sinó també la dificultat de la intervenció quirúrgica i l'equip de guàrdia.

En casos de malaltia metastàsica o de pacients amb risc quirúrgic prohibitiu suposen el tractament paliatiu definitiu.

Contraindicacions

Les contraindicacions absolutes son:

- a) perforació
- b) lesions rectals distals
- c) carcinomatosis peritoneal

La presència d'una coagulopatia incorregible es una contraindicació relativa i en cas de temps de sangria elevats, es pot col·locar una pròtesis de còlon rera l'administració de plasma fresc congelat i plaquetes, si es necessari.

5.3. Tractaments adjuvants a la cirurgia

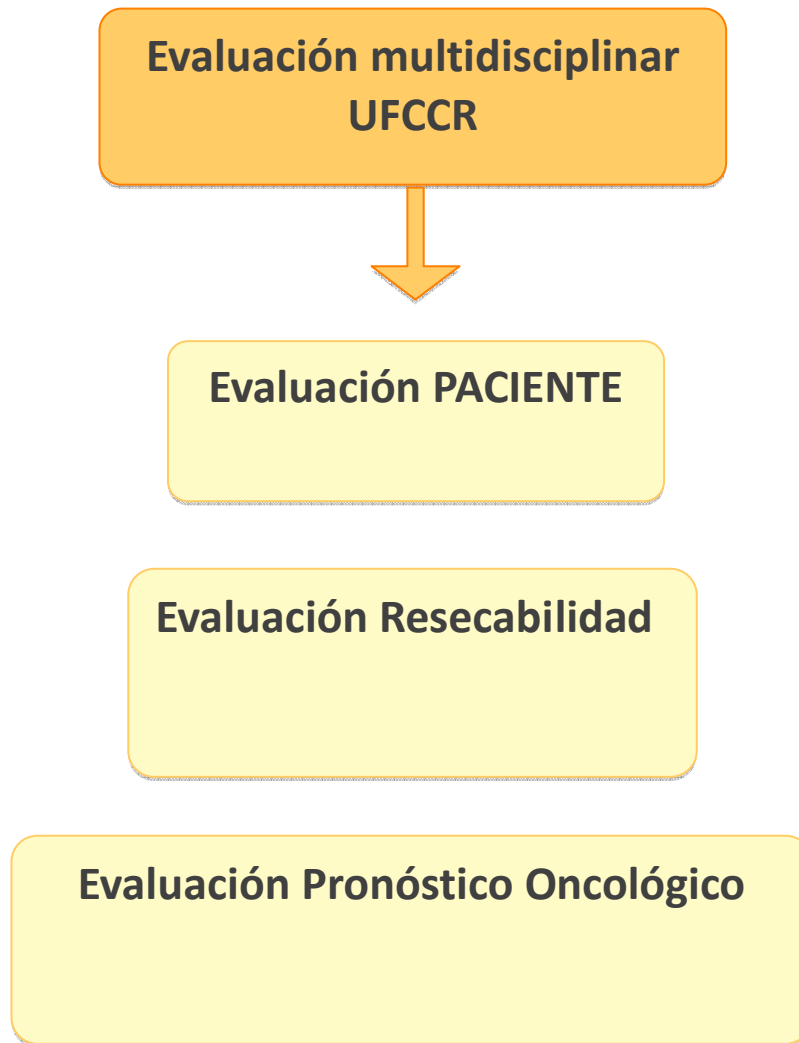
5.3.1. Tractament adjuvant/neoadjuvant del càncer de recte

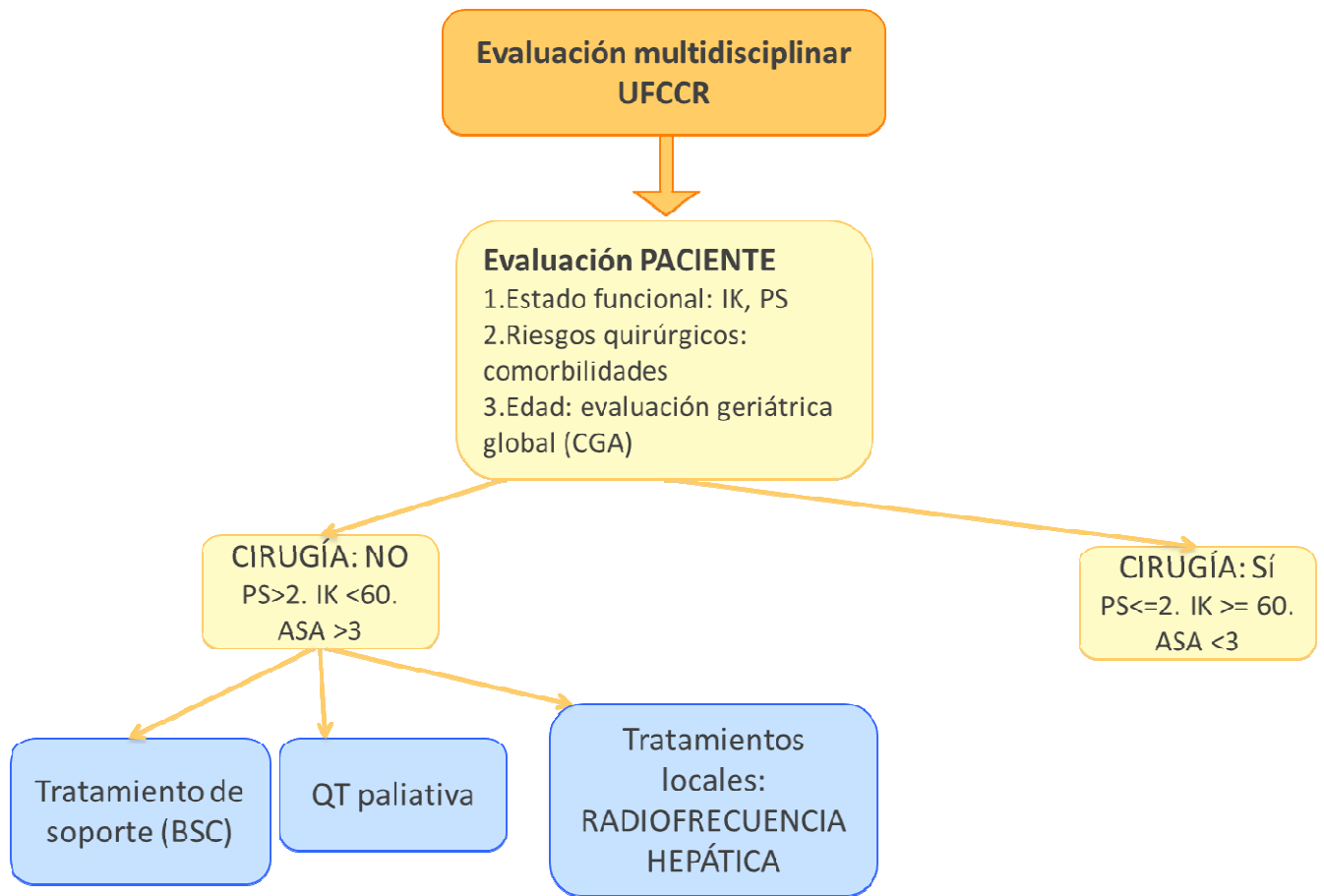
El protocol de tractament neoadjuvant i adjuvant del càncer de recte està detallat en els annexos.

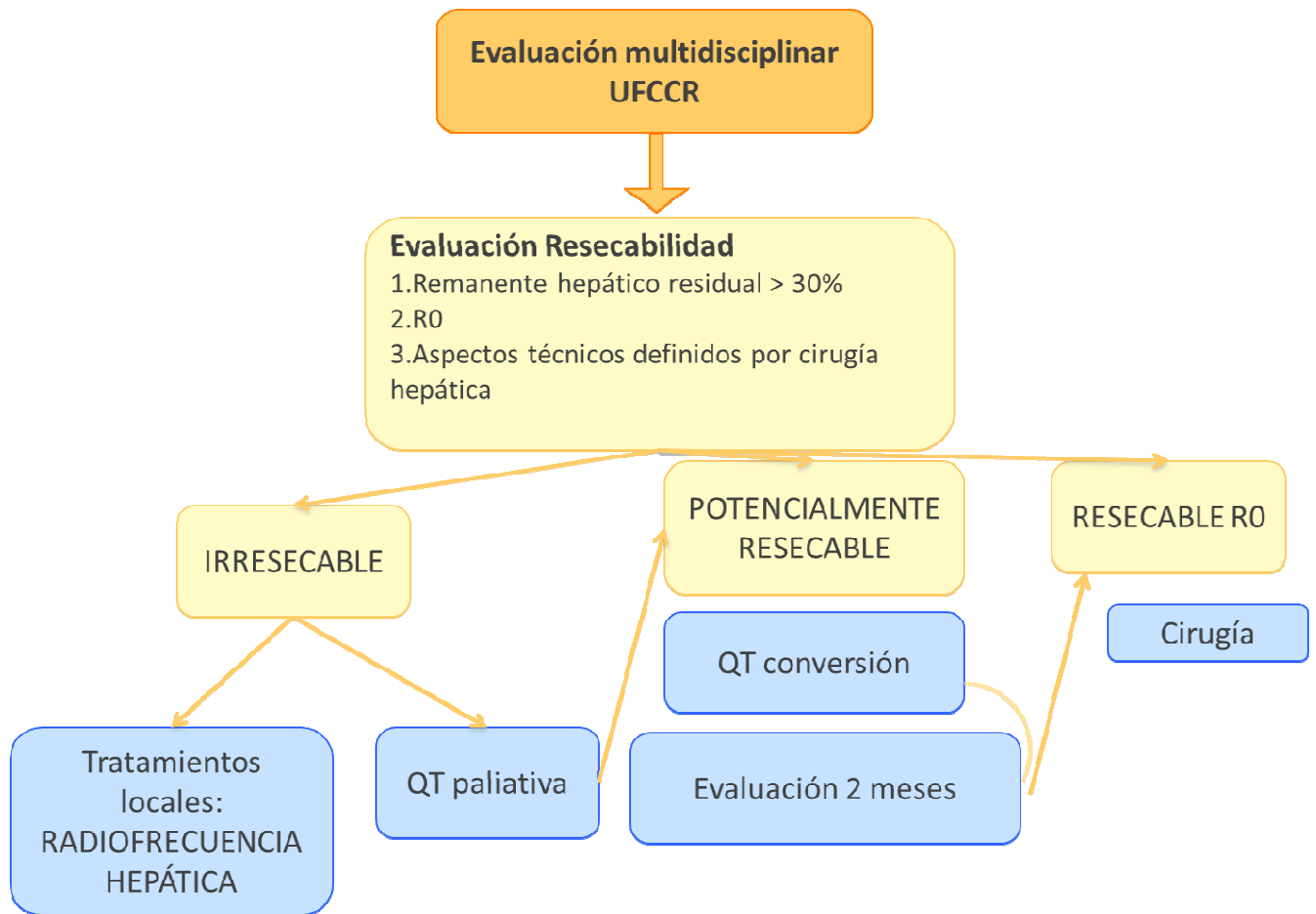
5.3.2. Tractament adjuvant del carcinoma de còlon

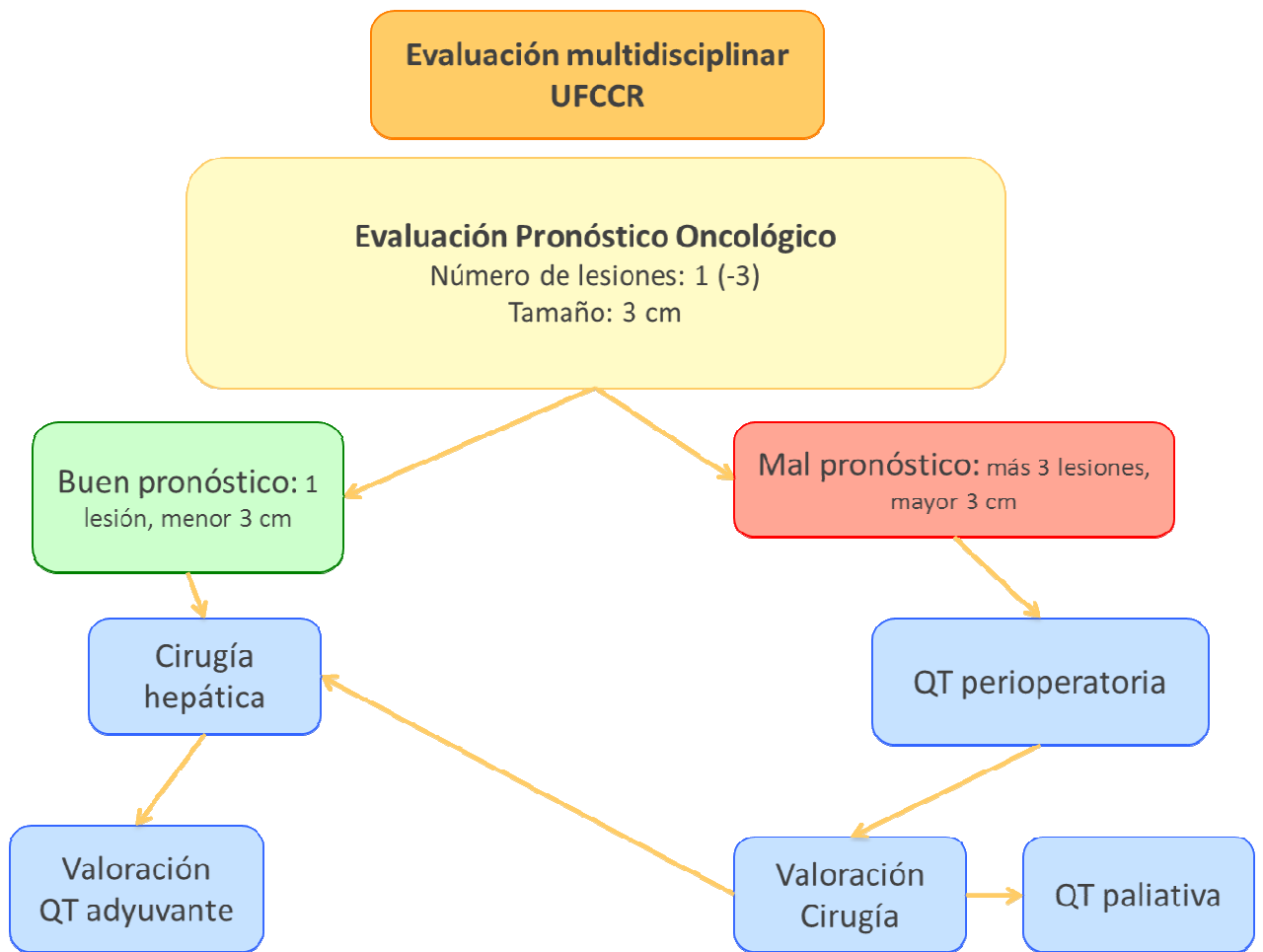
El protocol de tractament adjuvant sistèmic del càncer de còlon està detallat en els annexos.

5.4. Tractament de les metàstasis ressecables i potencialment ressecables









5.5. Tractament dels pacients en estadi IV irressecable al diagnòstic

Aproximadament un 20% del pacients amb CCR són diagnosticats en estadi IV, sent les metàstasis hepàtiques les més freqüents seguides de les pulmonars. En més del 80% d'aquests pacients les metàstasis són irressecables pel que es descarta la cirurgia amb intenció curativa (Andreu M, 2009). Mentre que alguns pacients presenten símptomes relacionats amb el tumor primari (hemorràgia digestiva baixa, anèmia, oclusió intestinal o dolor abdominal) altres tenen pocs símptomes o estan completament asimptomàtics.

El tractament quirúrgic dels pacients amb CCR en estadi IV és controvertit. Durant molts anys, l'estratègia terapèutica ha consistit en la resecció del tumor primari, independentment de la presència o no de símptomes, seguida de quimioteràpia (Bacon HE, 1964) . L'objectiu de la cirurgia era evitar possibles complicacions de la neoplàsia de còlon com perforació, obstrucció o hemorràgia i, segons alguns autors, augmentar la supervivència (Cellini C, 2010). No obstant això, s'ha suggerit que en pacients poc simptomàtics o asimptomàtics, el primer i únic tractament ha de ser quimioteràpia sistèmica (Benoist S, 2005). En pacients amb neoplàsies estenosants la quimioteràpia podria ser combinada amb la col·locació d'una pròtesi endoscòpica. Aquesta nova proposta terapèutica es basa en diversos motius: la impossibilitat d'oferir cirurgia amb intenció curativa, la necessitat d'oferir un tractament sistèmic precoç, la morbiditat associada a la resecció de còlon i el retard en iniciar el tractament amb quimioteràpia, especialment en cas de que apareguin complicaciones.

D'altra banda, la utilització en els últims anys de nous fàrmacs quimioteràpics com irinotecan i oxaliplatí combinats amb anticossos monoclonals com cetuximab o bevacizumab ha permès obtenir percentatges de resposta del 50% i augmentar la supervivència mitjana d'aquests pacients fins als 20 mesos en assaigs clínics prospectives (Goldberg RM, 2004). Aquest increment de la supervivència podria associar-se a un major nombre de complicacions relacionades amb el tumor primari no ressecat en pacients que estaven inicialment asimptomàtics el que contribueix a augmentar la controvèrsia sobre quina és la millor opció terapèutica en aquests casos.

La Unitat Funcional de CCR de l'Hospital del Mar va decidir l'any 2007 que els pacients en estadi IV amb metàstasi irressecables, asimptomàtics o poc simptomàtics, serien tractats amb quimioteràpia sense resecció del tumor primari. Recentment hem analitzat els nostres resultats i el percentatge de pacients que va presentar una complicació del tumor primari intacte que va requerir cirurgia durant el tractament amb quimioteràpia no va superar el 10% (Cáceres M, 2013).

6. PÒLIPS ADENOMATOSOS DEL CÒLON

La colonoscòpia és la tècnica d'elecció pel diagnòstic i tractament dels pòlips, doncs permet la identificació i en el mateix procediment practicar la biòpsia o polipectomia segons el cas.

Estudis científics han demostrat que la resecció dels pòlips adenomatosos prevé el CCR. El més convincent va ser el publicat en 1993 pel grup National Polyp Study Workgroup que va demostrar que en les persones sotmeses a polipectomia el risc de desenvolupar un CCR va disminuir significativament comparat amb tres grups control de característiques similars que varen ser seguits durant 5,9 anys (Winawer i cols, 1993).

6.1. Tractament dels pòlips

La polipectomia endoscòpica és la tècnica més efectiva i amb menys morbiditat i mortalitat. Molts pòlips, especialment els de petita mida (<1cm) poden extirpar-se en el mateix moment del seu diagnòstic. Sempre que sigui possible, han de ser ressecats completament, mitjançant nansa de diatèrmia i electrocoagulació.

La colonoscòpia té limitacions, com algunes zones del còlon de major dificultat per ser de difícil accés (la zona de la vàlvula ileocecal) pacients amb malaltia diverticular avançada, àrees adjacents a una angulació molt marcada. A més en un 5 a 10% de casos els antecedents previs de cirurgia abdominal o una malaltia diverticular avançada poden impedir l'exploració fins la zona cecal

La perforació i l'hemorràgia són les dos complicacions descrites com conseqüència d'una polipectomia endoscòpia essent del 0,3 % i 1 % respectivament (Waye y Bashkoff, 1991).

La resecció quirúrgica solament està indicada en aquells casos en els que un endoscopista experimentat no aconsegueix ressecar-los.

L'ablació amb làser Nd: YAG (neodini: yttrium-aluminium-garnet) és un mètode alternatiu i està indicat en casos en què existeixen múltiples pòlips de petita mida en un segment del colon i es coneix la histologia per biòpsies prèvies o polipectomies. Una altra indicació és el tractament de pòlips hiperplàstics múltiples, quan en l'estudi histològic és suggereix component adenomatos. Si aquest tractament l'efectua un professional experimentat resulta eficaç, ràpid i segur. Les perforacions són excepcional fins i tot en la paret del còlon dret que és més fina. L'inconvenient del tractament amb làser és que és destructiu i no permet obtenir mostres per l'estudi histològic.

6.2. Situacions especials

6.2.1. Pòlips petits (<1 cm)

Han de ser ressecats amb pinça calenta o amb nansa de diatèrmia i electrocoagulació. La resecció de pòlips petits amb pinces de biòpsia freda no és recomanable pel risc de reseccions incompletes que poden arribar al 29% (Ellis i cols, 1997). En els casos en què els pòlips són molt nombrosos i petits és necessari obtenir biòpsies o algunes polipectomies dels pòlips més grans per poder prendre una decisió terapèutica un cop conegut el resultat histològic.

6.2.2. Pòlips plans

Aquests pòlips tenen major potencial de malignització, donant lloc a petits tumors plans invasius. Donat que per la seva morfologia la identificació és més difícil i poden passar inadvertits, s'han proposat tècniques de magnificació endoscòpica o tincions per identificar-los millor, però del resultat del seguiment a llarg termini mitjançant colonoscòpia, dels pacients sotmesos a seguiment per pòlips, la identificació d'aquest tipus de tumors plans és molt poc freqüent i pot deduir-se que aquest tipus de pòlips, en el nostre medi, és poc prevalent.

6.2.3. Pòlips sèssils de gran mida

En els pòlips de 2 o més cm de diàmetre a més del teixit adenomatos és freqüent identificar component vellós que té un alt potencial de malignització i gran tendència a la recurrència local, per aquest motiu han de ser ressecats i posteriorment efectuar un control de la base del pòlip als 3-6 mesos, per confirmar la resecció completa. Si es confirma la persistència del pòlip residual haurà de practicar-se una nova resecció i un nou control als 3-6 mesos.

Aquells pacients amb pòlips que no poden ser ressecats completament, hauran de ser enviats al cirurgià per efectuar una resecció quirúrgica.

És útil en els pòlips grans, marcar la base de resecció amb tatuatge amb tinta, en el cas de precisar-se tractament quirúrgic això ajuda al cirurgià a localitzar el lloc a on estava el pòlip (Shatz i cols, 1997)

6.2.4. Pòlips rectals de grans dimensions

L'exèresi dels pòlips rectals de grans dimensions que no puguin ser ressecats en una peça mitjançant endoscòpia es realitzarà mitjançant la cirurgia endoscòpica transanal (TEO).

6.2.5. Pòlips malignes

La progressió de la displàsia a severa i a carcinoma intramucós requereix una resecció completa del pòlip i acurat seguidament, especialment per part del patòleg que ha d'examinar nombroses seccions del pòlip per poder identificar si les cèl·lules

malignes han sobrepassat la mucosa. Existeixen treballs controlats que demostren que la polipectomia endoscòpica és la teràpia definitiva per aquest tipus de lesions (Eckardt i cols, 1988).

Quan un pòlip té cèl·lules malignes que han penetrat a través de la muscularis-mucosa fins la submucosa (T1) es denomina *pòlip maligne*. El terme carcinoma intamucós ha de ser substituït per neoplàsia mucosa d'alt grau d'acord amb la classificació de la WHO i la modificació en la classificació de neoplàsia recomenat per les guidelines Europees basades en la revisió de la classificació de Viena. La classificació TNM permet carcinoma in situ (Tis) però això no s'emprea en la classificació de Viena i no s'ha de utilitzar.

En un pacient amb neoplàsia mucosa d'alt grau, si s'ha extirpat de forma completa i no fragmentada, la polipectomia es considera curativa

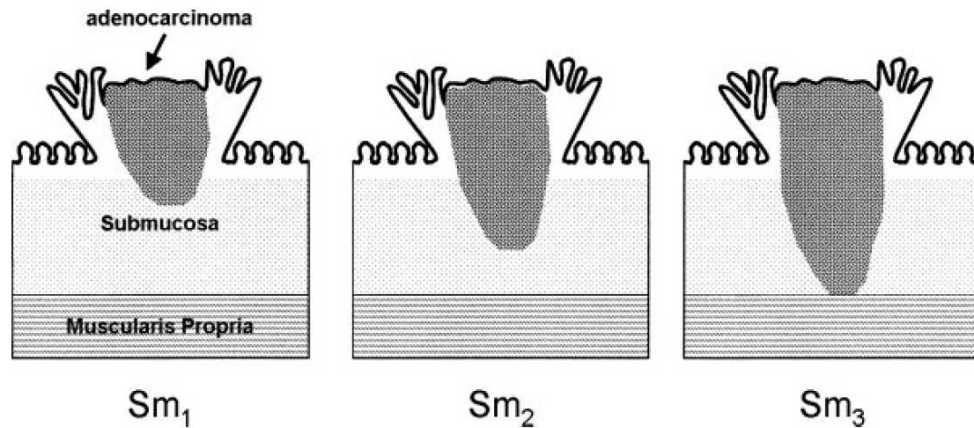
El maneig primari del càncer pT1, es moltes vegades idèntic que el de l'adenoma, doncs en molts casos la afectació submucosa ens l'aporta la valoració histològica. En la majoria dels casos, el diagnòstic s'estableix en l'exàmen histològic de la lesió endoscòpica ressecada. Tot i així, hi ha dades que han de fer sospitar la presència de un càncer en el pòlip, i per tant avaluar (sobretot a nivell rectal on disposem de la cirurgia endoscòpica transanal) el tipus de tractament del pacient (endoscòpic i/o quirúrgic):

- Lesió mes gran de 20 mm
- Lesió de duresa no característica
- Lesió ulcerada

S'ha de ser molt curós en la definició de un pòlip T1, per risc de sobretractament quirúrgic o minor classificació de càncers T1. La mortalitat postoperatòria (els 30 primers dies) varia entre un 0.6% i un 4.4% en càncers T1, depenent de la població, edat i qualitat del servei disponible.

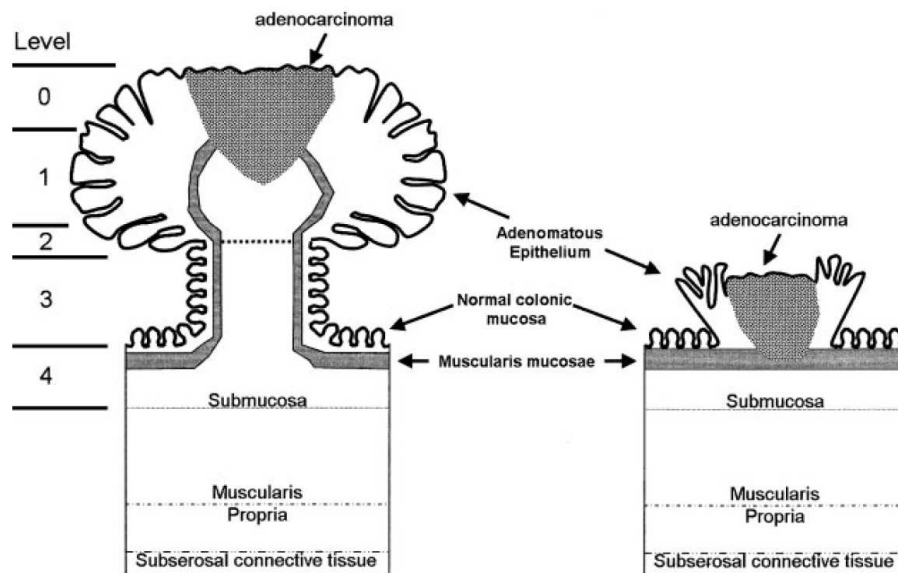
Un dels factors que s'ha demostrat pronòstic en els pacients amb pT1 es la profunditat de invasió submucosa. Existeixen diferents classificacions per establir aquest risc, sebse ser cap d'elles perfecte, doncs moltes vegades cal tindre en compte la naturalesa del pòlip ressecat. En general, s'emprea la classificació de Kikuchi en els pòlips sesils, però aquesta no es pot emprar en absència de muscularis pròpia, i la classificació de Haggit en els pòlips pediculats.

En tumors pT1, la freqüència de metàstasi ganglionar en els tumors que afecten la part superficial, mitjana i profunda de les tres parts de la submucosa, els anomenats nivells Kikuchi sm1, sm2 i sm3, es del 2%, 8% i 23%, respectivament



Recentment s'ha proposat la classificació de Ueno (Ueno, 2004) per avaluar la invasió submucosa en els pòlips sèsils. En aquesta classificació es grada en funció d'una profunditat de invasió submucosa de < 2000um (probabilitat metàstasi ganglionar del 3.9%), entre 2000 i 4000 um (probabilitat metàstasi ganglionar del 17.1%) o major o igual a 4000 um ((probabilitat metàstasi ganglionar del 3.9%

En lesions polipoides pediculades, els nivells de Haggitt permeten identificar el grau de invasió de la tija dels pòlips, i evidència que el nivell 4, on existeix una invasió de tota la tija sense invair la muscularis pròpia, es un factor advers.



Globalment, i en metanàlisis dels diferents estudis que han avaluat els factors pronòstics de mala evolució (recidiva local, recurrència, metàstasi ganglionar i 7o hematogena i mortalitat), s'ha observat que la presència d'un marge de resecció afecte es predictiu de recidiva local, la presència d'un carcinoma pobrement diferenciat s'asocia amb una elevada mortalitat y la invasió vascular amb les metàstasi ganglionars (Hassan C, 2005)

Factor risc	Malaltia residual OR(IC 95%)	Recurrència malaltia OR(IC 95%)	Metàstasi ganglionar OR(IC 95%)	Metàstasi hematògena OR(IC 95%)	Mortalitat OR(IC 95%)
Afectació marge	15 (5.3-42.7)	17.9 (5.7-56.7)	0.8 (0.3-1.7)	8.2 (3.7-18.2)	6.2 (2.9-13.5)
Mal diferenciat	2.2 (1-4.8)		3.9 (1.9-8.4)	3.9 (2-7.9)	9.2 (4.7-18.3)
Invasió vascular	1.2 (0.4-3.3)		7 (2.6-19.2)	1.8 (0.9-3.4)	1.4 (0.6-3.3)

La identificació de la zona del pòlip prèviament ressecat a vegades es dificulta per el cirurgià en el cas de requerir un resecció quirúrgica. Aquesta situació podria ser superada a través el marcatge endoscòpia amb tinta en el moment de la resecció de lesions sospitoses.

Els càncers pT1 es poden categoritzar e alt i baix risc en relació a la probabilitat d'afectació adenopàtica:

Baix risc: ben o moderadament diferenciat i no invasió limfovacular; el risk de metàstasi ganglionar es < 5%

Alt risc: Pobrement diferenciat i/o invasió limfovacular; La invasió per ganglis limfàtics es dona en el 10% dels casos pobrament diferenciats (Morson i cols, 1994) i sols el 5-10% dels CCR són pobrament diferenciats.

El tractament d'un pòlip malignitzat està controvertit. Els pacients amb resecció completa de càncers pT1 de baix risc, no requereixen cirurgia addicional, doncs el risc de metàstasi ganglionar es molt baix. En pacients amb pòlips d'alt risc amb un marge de resecció net (R0), l'equip multidisciplinar cal considerar, en funció de les comorbilitats associades la resecció quirúrgica englovant una linfadenectomia radical.

Existeix un acord general sobre el *mal pronòstic* en aquest tipus de pòlips:

- Quan han estat ressecats parcialment o de forma incompleta.
- Quan són carcinomes pobrement diferenciats.
- Quan el marge de invasió del càncer està a 1 mm o menys del límit de la polipectomia.

- Quan hi ha evidència de invasió limfovascular

El seguiment a llarg termini de pacients amb pòlips malignitats ha demostrat que el risc de metàstasi limfàtica o la recurrència local és molt poc freqüent (Morson i cols 1994) i és inferior al risc de mort per cirurgia del còlon, és per això que la American College of Gastroenterology (ACG) recomana no realitzar més tractaments si no es compleixen els criteris de alt risc (Bond 2000): En els pacients amb pòlips sèssils malignes, però amb criteris favorables s'han de realitzar colonoscòpies cada 3 mesos per revisar el teixit residual de la zona de polipectomia. Després d'un control negatiu per persistència de pòlip o cèl·lules malignes se seguirà amb els controls estàndards, (Bond 2000) donat que el risc de recurrència o persistència de càncer és baix.

En el cas dels malalts amb un pòlip maligne de mal pronòstic haurà de valorar-se el risc quirúrgic de forma individualitzada. Els casos amb elevat risc quirúrgic probablement no han de ser sotmesos a cirurgia i cal recomanar seguiments endoscòpics amb biòpsies de la base del pòlip cada 3 mesos. Si el pòlip està localitzat en la part distal del recte, on es fa precisa una resecció abdomino-perineal per aconseguir la resecció completa, haurà de realitzar-se una ecografia endorectal que ens donarà la informació de les capes afectades. En aquests casos la resecció local està més justificada que la resecció quirúrgica estàndard del càncer.

6.2.6. Tractament de la poliposi còlica familiar

El tractament dels malalts amb FAP depèn de l'edat del diagnòstic. Quan el diagnòstic es fa en malalts molt joves l'objectiu del tractament ha de ser el aturar el creixement dels pòlips mitjançant fàrmacs, com s'explicarà més avall

L'únic tractament definitiu acceptat en els pacients diagnosticats de FAP és el tractament quirúrgic, que s'ha de realitzar entre la segona i tercera dècada de la vida, depenent de l'evolució de la mida dels pòlips, és a dir, en aquells pacients en els que en els controls periòdics s'observa un augment de la mida dels pòlips que supera el cm, s'haurà de recomanar la cirurgia. Actualment la tècnica quirúrgica més recomanada és la proctocolectomia total amb reservori ileal en J i anastomosi ileoanal, cirurgia que es realitza sempre amb una ileostomia derivativa de protecció (Boland, 2000; Parés D. 2006). En els pacients als quals es realitza aquesta intervenció, tot i haver eliminat la possibilitat d'afectació colorectal, s'haurà de realitzar un seguiment adequat per detectar possibles manifestacions extracolòniques. Una segona opció tècnica es la colectomia total amb anastomosi ileorectal i seguir posteriorment controls del recte i polipectomies d'aquesta zona. Aquesta intervenció està indicada sobretot en

pacients joves amb formes atenuades de la malaltia o si no hi ha una gran afectació del recte (<20 pòlips) (Ambroze WL, 1992).

Quan s'arriba al diagnòstic en individus molt joves, la possibilitat de frenar el creixement dels pòlips i aplaçar el moment de la cirurgia mitjançant fàrmacs inhibidors del creixement tumoral ha estat l'objectiu de múltiples estudis. Els AINES convencionals (aspirina, indometacina, piroxicam, sulindac etc.) inhibidors no selectius de la ciclooxigenasa han estat utilitzats amb aquesta finalitat, però s'ha abandonat el seu ús pels efectes secundaris quan s'utilitzen a llarg termini. La isoforma COX2 de la ciclooxigenasa té una major participació en els fenòmens de creixement neoplàstic. En els últims anys el desenvolupament de fàrmacs inhibidors selectius potents de la COX2 han donat noves esperances per aquest tipus de tractament (Bessa i cols, 2000). Els resultats d'un estudi publicat recentment demostra que l'administració durant 6 mesos de 400mg /12 hores de Celecoxib va aconseguir reduir de manera significativa la mida i el número dels pòlips en comparació amb el tractament amb placebo o amb dosi inferiors de celecoxib (Steinbacch et al, 2000). Així doncs en els pacients amb FAP és útil recomanar el tractament amb Celecoxib 400mg/12 hores.

6.3. Protocol de seguiment dels pòlips

6.3.1. Seguiment dels pòlips benignes

El protocol de seguiment dels pòlips benignes s'ha descrit en l'apartat 2.2 (antecedents personals d'adenomes de còlon).

6.3.2. Seguiment dels pòlips malignes

En l'actualitat, no hi ha guies de consens en el seguiment dels pacients amb resecció endoscòpica d'adenocarcinomes pT1. Un cop ressecat un càncer pT1 de baix risc, la majoria d'endoscopistes consideren una política de seguiment similar a la del pT1 d'alt risc. En el cas de ressecar un pT1 d'alt risc, un programa de seguiment intensiu s'ha d'emprar, per el risc de recurrència del càncer. S'ha suggerit un seguiment quadrimestral durant el primer any i posteriorment semestral durant 2 anys . Posteriorment, s'ha d'adoptar un programa de vigilància com si es tractés d'adenomes d'alt risc.

Donat l'elevat increment de recurrència extramural, en pacients amb resecció quirúrgica de pT1 d'alt risc, estaria indicat la realització de proves de imatge abdominal bianual durant un període de 3 anys. La proposta de seguiment del pòlip degenerat seria la següent:

Neoplàsia mucosa d'alt grau (Adenocarcinoma intramucós)

En un pacient amb neoplàsia mucosa d'alt grau, si s'ha extirpat de forma completa i no fragmentada, la polipectomia es considera curativa. En cas de retirada de forma fragmentada, cal efectuar un seguiment endoscòpic precoç amb revisió de la base polipectomia als 3 mesos. Posteriorment s'aconsella una endoscòpia digestiva baixa al any, tres i cinc anys.

Adenocarcinoma invasor (pT1)

Criteris de bon pronòstic (Resecció completa, pòlip ben o moderadament diferenciat, no invasió limfovascular, i marges de resecció a més de 1 mm).

En el moment del diagnòstic

- Estadiatge complert habitual (Còlon: TAC tòrac-abdominal + CEA, Recte: TAC tòrac-abdominal + CEA+USE rectal+RMN pèlvica

Protocol de seguiment

- Endoscòpia digestiva baixa (EDB) + biopsies de la base de polipectomia als 3 mesos, a l'any, als tres i cinc anys
- Nivells sèrics de CEA cada 3 mesos durant 1 any, i posteriorment semestral fins als 5 anys
- TAC tòrac/abdominal (còlon) o TAC tòrac/abdominal+RMN pèlvica (recte) al any i posteriorment cada 3-5 anys

Criteris de mal pronòstic

En el moment del diagnòstic

- Estadiatge complert habitual (Còlon: TAC tòrac-abdominal + CEA, Recte: TAC tòrac-abdominal + CEA+USE rectal+RMN pèlvica

Protocol de seguiment

- Endoscòpia digestiva baixa (EDB) + biopsies de la base de polipectomia (si no resecció quirúrgica) als 3 mesos, a l'any, als tres i cinc anys
- Nivells sèrics de CEA cada 3 mesos durant 1 any, i posteriorment semestral fins als 5 anys
- TAC tòrac/abdominal (còlon) o TAC tòrac/abdominal+RMN pèlvica (recte) al any i posteriorment cada 3-5 anys

6.3.3. Seguiment dels pacients afectes de FAP

Un cop diagnosticada la malaltia i en el període previ a la cirurgia, es recomana fer una colonoscòpia anual per valorar l'evolució de la mida dels pòlips e individualitzar el moment de practicar el tractament quirúrgic. En aquells casos en què es practica una colectomia amb ileorectostomia, es faran controls del recte cada 6 a 12 mesos. A més hauran de fer-se gastroduodenoscòpies cada 3-5 anys per detectar pòlips gàstrics i duodenals, especialment en la regió ampul.lar.

Efectuar una revisió del fons d'ull, amb la finalitat de detectar hipertròfia pigmentaria de l'epiteli de la retina, aquesta lesió pot aparèixer prèvia a l'aparició dels pòlips, és per això que s'ha recomanat realitzar-la en nens com possible cribratge de la malaltia. La ortopantomografia permet identificar possibles osteomes (Rustgi, 1994).

7. PROTOCOL DE SEGUIMENT DEL CARCINOMA COLORECTAL

En general, el seguiment dels pacients intervinguts de càncer colorectal serà realitzat per la Unitat de Cirurgia Colorectal quan els pacients no hagin rebut quimioteràpia adjuvant i pel Servei d'Oncologia en el cas d'aquells pacients que sí hagin rebut tractament neoadjuvant o adjuvant.

El protocol de seguiment de la Unitat Funcional de CCR està basat en les recomanacions de diferents societats i guies clíniques (ASCO, ESMO, OncoGuies Catalunya) i en els resultats de 3 metaanàlisi que han demostrat la utilitat d'un seguiment més intensiu (Renehan, 2002; Figueredo, BMC Cancer 2003; Jeffery M, 2008).

Pacients en estadi I i II sense factors de mal pronòstic

Anamnesi, exploració física i CEA

- cada 3 mesos durant 3 anys
- cada 6 mesos fins als 5 anys

Pacients en estadi II de alt risc (factors de mal pronòstic) i en estadi III

Anamnesi, exploració física i CEA

- cada 3 mesos durant 3 anys
- cada 6 mesos fins als 5 anys

prova d'imatge abdominal abdominal (alternar TAC i ecografia hepàtica)

- cada 6 mesos durant 3 anys
- anual fins als 5 anys

TC tòrax anual

- Aixecament dels marcadors tumorals sense malaltia evident

Quan l'única sospita de recurrència és per aixecament dels marcadors tumorals cal repetir-los a les 2-4 setmanes per confirmar-ho. Si persisteix cal descartar causes benignes (tabac, bronquitis, emfisema, gastritis, úlcera gàstrica, malalties del fetge,

pancreatitis, pòlips, diverticulitis, Crohn, hiperplasia prostàtica o malalties renals) i, tot seguit, investigar la presència de recurrència o d'un segon primari (TC abdomino-pelvià, ecografia hepàtica, radiografia de tòrax, fibrocolonoscòpia). En cas de resultar negatius tots els anteriors: tomografia per emissió de positrons.

- ***Seguiment en el Servei de Digestiu***

S'individualitzarà el seguiment dels pacients amb pòlips quan aquests tenen major risc de recidiva (pòlips plans, pòlips múltiples, adenomes vellosos grans, història familiar de CCR). Cal que aquest seguiment es faci pel Servei de Digestiu.

- ***Seguiment en el Servei de Radioteràpia Oncològica***

Els pacients que hagin rebut radioteràpia com a part del seu tractament primari seran visitats per aquest Servei un cop a l'any.

8. ANATOMÍA PATOLÒGICA

PROTOCOL ANATÒMICO-PATOLÒGIC DEL CARCINOMA COLORECTAL

INTRODUCCIÓ

SENYALITZACIÓ QUIRÚRGICA DE LA PEÇA

1. SENYALITZAR AMB UN PUNT DE SUTURA LA **ZONA DE REFLEXIÓ PERITONEAL**
2. SENYALITZAR AMB UN PUNT DE SUTURA EL MARGE DE RESECCIÓ DISTAL
3. SENYALITZAR AMB UN PUNT DE SUTURA QUALSEVOL ZONA DE LA PEÇA QUIRÚRGICA DE LA QUAL SIGUI NECESSARI L'ESTUDI MICROSCÒPIC O QUALSEVOL TEIXIT QUE HAGI QUEDAT ADHERIT A LA PEÇA QUE ES REMET



INFORMACIÓ QUE HA DE CONSTAR EN L'IMPRÈS DE SOL.LICITUD:

1. ESPECIFICAR EN L'IMPRÈS DE SOL.LICITUD ON ES LOCALITZA EL TUMOR
 2. ESPECIFICAR SI EL PACIENT HA ESTAT SOTMÈS A UNA INTERVENCIÓ PRÈVIA I QUINA ÉS LA PORCIÓ O PORCIONS D'INTESTÍ QUE ES REMETEN
 3. EN CAS DE QUE EXISTEIXI UNA SOLUCIÓ DE CONTINUITAT, ESPECIFICAR SI HA ESTAT PER PERFORACIÓ PREOPERATÒRIA O INTRAOPERAÒRIA
 4. INFORMAR SI EL PACIENT HA REBUT TRACTAMENT RADIOTERÀPIC O QUIMIOTERÀPIC.
 5. IDENTIFICAR ELS TEIXITS ADHERITS A LA PEÇA QUE HAGIN ESTAT SENYALITZATS AMB PUNTS
 6. METÀSTASI A DISTÀNCIA
 7. HISTÒRIA FAMILIAR
-

INFORME HISTOPATOLÒGIC EN CARCINOMA COLORECTAL ⁱ

TIPUS DE TUMOR

1. ADENOCARCINOMA
2. ADENOCARCINOMA AMB COMPONENT MUCINÓS (< 50% de la superfície)
3. ADENOCARCINOMA MUCINÓS (= ó > 50 % de la superfície)
4. CARCINOMA DE CÈL.LULES EN ANELL DE SEGELL
5. CARCINOMA ADENOESCAMÓS
6. CARCINOMA INDIFERENCIAT NOS
7. CARCINOMA INDIFERENCIAT DE CÈL.LULA PETITA

LOCALITZACIÓ CLÍNICA DEL TUMOR

1. CEC
2. CÓLON ASCENDENT
3. ANGLE HEPÀTIC
4. CÓLON TRANVERS
5. ANGLE ESPLÈNIC
6. CÓLON DESCENDENT
7. CÓLON SIGMOIDE
8. SIGMA
9. RECTE (si es troba en la reflexió és recte)
10. NO CONSTA

LOCALITZACIÓ PATOLÒGICA EN RELACIÓ A LA REFLEXIÓ PERITONEAL

1. PER SOBRE DE LA REFLEXIÓ PERITONEAL
2. PER SOTA DE LA REFLEXIÓ PERITONEAL
3. PER SOBRE I PER SOTA DE LA REFLEXIÓ PERITONEAL
4. NO ES POT DETERMINAR

CONFIGURACIÓ MACROSCÒPICA

1. POLIPOIDE
2. EXOFÍTICA
3. PLANA

ⁱNOTA: En cas de que existeixin dos tumors infiltrants, hauran de complementar-se tots els apartats fins a l'afectació dels marges de resecció, inclòs aquest últim, per a cada tumor

4. ANULAR
5. INFILTRATIVA ULCERADA
6. DIFUSA

SOLUCIÓ DE CONTINUITAT

1. NO
2. EN EL TUMOR
3. EN LA RESTA DE LA PEÇA

→ REACCIÓ INFLAMATÒRIA ASSOCIADA

- a. NO
- b. SI

MIDA MACRO I MICROSCÒPICA DEL TUMOR (en tres dimensions)

[..... mm] x [..... mm] x [..... mm]
(longitud) (amplada) (profunditat)

(En el cas de que la peça es rebi fixada o distorsionada s'ha d'esmentar que aquest fet pot afectar les medicions)

PERCENTATGE DE PERÍMETRE INTESTINAL AFECTAT

[%]

NIVELL D'INFILTRACIÓ:

1. NO INVASIU (pTis)
2. LÀMINA PRÒPIA (pTis)
3. SUBMUCOSA (pT1)
4. MUSCULAR PRÒPIA (pT2)
5. SUBSEROA O TEIXIT CONJUNTIU PERICÒLIC SENSE PERITONEU O TEIXIT CONJUNTIU PERIRECTAL (pT3)

INFILTRACIÓ:

- A EXTENSA
- B FOCAL
- C a més d'1 mm del marge circumferencial (superfície externa de la peça)
- D a menys d'1 mm del marge circumferencial (superfície externa de la peça)
6. PERFORACIÓ PERITONEU VISCERAL O DIRECTAMENT ENVAEIX ALTRES ÒRGANS O ESTRUCTURES (pT4)

A INFILTRACIÓ DE LA SEROSA

B INFILTRACIÓ D'ESTRUCTURES ADJACENTS (pT4)

GRAU HISTOLÒGIC (> 50%)

1. BEN DIFERENCIAT (glàndules simples)
2. MODERADAMENT DIFERENCIAT (glàndules complexes)
3. MAL DIFERENCIAT (formació ocasional de glàndules)

GRAU NUCLEAR

1. BAIX GRAU
2. ALT GRAU

INFILTRAT INFLAMATORI PERITUMORAL

1. LLEU
2. MODERAT
3. SEVER

INVASIÓ VASCULAR

1. ABSÈNCIA D'INVASIÓ VASCULAR
2. PRESENCIA D'INVASIÓ VASCULAR
3. INVASIÓ VASCULAR QUESTIONABLE (quan hi ha sospita però no seguretat)

INVASIÓ PERINEURAL

1. ABSÈNCIA D'INVASIÓ PERINEURAL
2. PRESENCIA D'INVASIÓ PERINEURAL
3. INVASIÓ PERINEURAL QUESTIONABLE (quan hi ha sospita però no seguretat)
4. FILETS NERVIOSOS ENGLOBATS PEL TUMOR

AFFECTACIÓ O NO DELS MARGES DE RESECCIÓ I DISTÀNCIA AL TUMOR

DISTÀNCIA DEL MARGE DISTAL AL TUMOR (..... mm)

DISTÀNCIA DEL MARGE PROXIMAL AL TUMOR (..... mm)

1. AMBDÓS LLIURES DE TUMOR
2. AFFECTACIÓ DEL MARGE PROXIMAL
3. AFFECTACIÓ DEL MARGE DISTAL
4. AMBDÓS AFFECTATS PEL TUMOR

METÀSTASIS GANGLIONARS REGIONALS

1. GANGLIS DISSECATS (nombre)

2. GANGLIS INFILTRATS (nombre)

→ NOTA: Un nòdul tumoral més gran de 3 mm de diàmetre situat en el **teixit adipós perirectal o pericòlic**, sense evidència histològica de gangli limfàtic residual, ES CLASSIFICA COM A METÀSTASI EN UN GANGLI LIMFÀTIC REGIONAL. Tot i així, un nòdul tumoral menor o igual a 3 mm de diàmetre es classifica en la categoria T com a extensió discontinua (T3).

INFORMAR SOBRE LESIONS ATRIBUIBLES AL TRACTAMENT QUIMIO O RADIOTERÀPIC REBUT

(de tipus agut, crònic, necrosi tumoral, atípias etc)

ESTAT DE LES ESTRUCTURES DEL PEDICLE VASCULAR

ADENOMA RESIDUAL EN EL TUMOR

1. NO
2. SI

ALTRES LESIONS POLIPOIDES

1. NO
2. SI

TIPUS DE PÒLIPS

1. HIPERPLÀSIC (nombre)
2. ADENOMES (TUBULARS, TUBULOVELLOSO I VELLOSO)
(nombre)
3. HAMARTOMATOSOS (nombre)

GRAU DE DISPLÀSIA

1. DISPLÀSIA LLEU (nombre)
2. DISPLÀSIA MODERADA (nombre)
3. DISPLÀSIA SEVERA (nombre)
4. CARCINOMA INTRAMUCÓS (nombre)

ALTRES LESIONS

1. DIVERTICULOSIS
2. COLITIS ULCEROSA
3. MALALTIA DE CROHN
4. MELANOSI COLI
5. ALTRES

9. BIBLIOGRAFIA

- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10: 896-903; 1992.
- Aitken JF, Bain CJ, Ward M, Siskind V, MacLennan R. Risk of colorectal adenomas in patients with a family history of colorectal cancer: some implications for screening programmes. *Gut* 39: 105-108;1996.
- Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 342: 1156-62; 2000.
- Ambroze WL, Dozois RR, Pemberton JH, Beart RW, Ilstrup DM. Familial adenomatous polyposis: results following ileal-pouch anal anastomosis and ileorectostomy. *Dis Colon Rectum* 35:12-5; 1992.
- Anderson JH. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 79: 706-709; 1992.
- Andreu M, Marzo M, Mascort J, Quintero E, García-Alfonso P, López-Ibor C et al. Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. *Gastroenterol Hepatol* 32:137-139 ;2009.
- Arnaud JP, Byse M, Nordlinger B, et al. Adjuvant therapy of poor prognosis colon cancer with levamisole: Results of an EORTC double-blind randomized clinical trial. *Br J Surg* 76: 284-289; 1989.
- Askin MP, Waye JD, Fiedler L, Harpaz N. Tattoo of colonic neoplasms in 113 patients with a new □sterile carbon compound. *Gastrointest Endosc* 56:339;2002.
- Atkin WS, Morson BC, Curisck J. Long-term risk of colorectal cancer after escisión of rectosigmoid adenomas. *N.Engl J Med* 326:658-62; 1992
- August DA, Sugarbaker PH, Ottow R, et al. Hepatic resection of colorectal metastases. *Ann Surg* 201: 210-218; 1985.
- Bacon HE, Martin PV. The rationale of palliative resection for primary càncer of the colon and rectum complicated by liver and lung metástasis. *Dis Colon Rectum* 7:211-217;1964.
- Balslev I, Pedersen M, Teglbjaerg PS, et al. Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 58: 22-28: 1986.
- Belloc J. Estudio ambidireccional sobre las causas y consecuencias del retraso diagnóstico en las neoplasias sintomáticas del tubo digestivo. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. 1992.
-

- Benson III A, Desch C, Flynn P, et al. 2000 Update of American Society of Clinical Oncology Colorectal Cancer Surveillance Guidelines. *J clin Oncol* 18: 3586-3588; 2000.
- Bessa X, Piñol V, Elizalde JI, Castells C. Ciclooxigenasa-2 (COX2) en el càncer digestivo. Implicaciones terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol* 23:483-490, 2000
- Boland CR, Sinicropo FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology* 118:S115-S128, 2000
- Bond JH. Polyp Guideline: Diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am. J. Gastroenterol* 95:11 3053-63:2000.
- Borràs JM, Borràs J, Viladiu P, Bosch FX. Els càncers i els seus factors de risc a Catalunya: Anàlisi global. Incidència i mortalitat. Situació de Catalunya en el context europeu. En *Epidemiologia i Prevenció del Càncer a Catalunya 1975-1992*. Ed Servei Català de la Salut. Institut d'Oncologia, 1997.
- Borràs J, Galceran J, Anglada LI. El càncer a Tarragona 1980-1985. Registre de Càncer de Tarragona. Associació Espanyola contra el càncer. RCT monografia nº 2. Tarragona 1988.
- Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer: Why we still don't know. *JAMA* 259: 3571-3578, 1988.
- Cáceres M, Pascual M, Alonso S, Montagut C, Courtier R, Gil MJ, Grande L, Andreu M, Pera M. Tratamiento del cáncer colorrectal con metástasis irresecables con quimioterapia sin resección del primario: análisis de las complicaciones relacionadas con el tumor. *Cir Esp* 2013, en premsa.
- Cellini C, Hunt SR, Fleshman JW, Birnbaum EH, Bierhals AJ Mutch MG. Stage IV rectal càncer with liver metástasis: is there a benefit to resection of the primery tumor? *World J Surg* 1102-1108;2010.
- Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, et al. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 121: 1-51; 1993.
- Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important?.. *Dig Dis*. 17: 67-679; 1999.
- Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U. Tomudex: results of a randomized trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and neutropenia. *Eur J Cancer* 32A: 1945-1954, 1997.
- Chung DC, Rustgi AK. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* 109: 1685-1699; 1995.

- Decosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamins C and E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 81: 1290-1297; 1989.
- de Gramont A, Figuer M, Seymour M. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-47; 2000.
- de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G et al. Decision analysis in the surgical treatment of CCR due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 52:1752-5:2003.
- 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. *Lancet* 355: 1041-1047; 2000.
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 35: 323-332, 1932.
- Eckardt VF, Fuchs M, Kanzler G, Remmele W, Stienen U. Follow-up of patients with colonic polyps containing severe atypia and invasive carcinoma. *Cancer*;61:2552-7; 1988
- Eisen GM, Sandler DP. *J Clin Gastroenterol* 19: 57; 1994.
- Eisenberg B, DeCosse JJ, Harford F, et al. Carcinoma of the colon and rectum : The natural history reviewed in 1704 patients. *Cancer* 49: 1131-1134; 1982.
- Elias D, Blot F, El A, et al. *Cancer* 92: 71-76: 2001.
- Ellis K, Schiele M, Marquis S. Efficacy of hot biopsy forceps, cold micro-snare and micro-snare with cautery techniques in the removal of diminutive colonic polyps. *Gastrointest Endosc* 1997;45:AB107 (abstract).
- Estat actual del tractament adjuvant del CCR. Societat Catalano-Balear d'Oncologia. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. Butlletí nº 1, abril 1993.
- Esteve Fernández, Josep Maria Borràs, Fabio Levi, et al. Mortalidad por cáncer en España, 1955-1994. *Med Cín (Barc)* 114: 449-451; 2000.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767; 1990.
- Figueredo A, Rumble B, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 3:26-39;2003.
- Fitzibbons RJ, Lynch HT, Stanislav GV, et al. Recognition and treatment of patients with Hereditary Non Polyposis Colon Cancer (Lynch Syndromes I and II). *Ann Surg* 206:289-95;1987.

- Fleischer D. Detection and surveillance of colorectal cancer. *JAMA* 261: 580-585, 1989.
- Galandiuk S. Patterns of recurrence after curative resections for carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 174: 27-32; 1992.
- Gerard A, Berrod JL, Pene F, et al. Interim analysis of a phase III study on pre-operative radiation therapy in resectable rectal carcinoma. *Cancer* 55: 2373-2379, 1985.
- Gertig DM, Hunter DJ. Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol* 8: 285-98; 1998.
- Gil-Egea MJ, Martínez MA, Sáncjez M, Bonilla M, Lasso C, Trillo L et al. Rehanilitación multimodal en cirugía colorrectal electiva. Elaboración de una vía clínica y resultados iniciales. *Cir Esp* 24:251-5;2008.
- Glimelius B, et al. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose response, effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 37: 281-287; 1997.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:229-237;2004.
- Goligher JC. Cirugía del ano, recto y colon. 2ª ed. Barcelona, Salvat 575-762, 1987.
- Gunderson L, Sosin H. Areas of failure at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 34: 1278-1292; 1974.
- Haenszel W, Correa P. Epidemiology of large bowel cancer. En: Correa P, Haenszel W, eds. *Epidemiology of the digestive tract*. The Hague, Martinus Nijhoff Publishers 84-126; 1982.
- Hassan C, Zullo A, Risio M, Rossini FP, Morini S. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum*. 2005 Aug;48(8):1588-96.
- He et al. *Cell* 99: 335-345; 1999.
- Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg* 82:1297-9;1995.
- Hermanek P, Sobin LH, eds. *UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors*, 5ª ed. New York: Springer-Verlag, 1997.

- Holm T, Ljung A, Haggmark T et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal càncer. *Br J Surg* 94:232-8; 2007.
- Institut Català d'Oncologia. Pla Director d'Oncologia a Catalunya 2001-2004. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Edita: Institut Català d'Oncologia. 2001.
- Jacobi CA, Bonjer HJ, Puttick MI, O'Sullivan R, Lee SW, Schwalbach P. Oncologic implications of laparoscopic and open surgery. *Surgical Endoscopy* 2001.
- Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal càncer (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.
- Jiménez-Pérez J, Casellas J, García-Cano J, Vandervoort J, Roncero O, Barcenilla J et al. Colonic stenting as a bridge to surgery in malignant large-bowel obstruction: a report from two large multinacional registries. *Am J Gastroenterol* 106:2174-80;2011.
- Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH, et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur J Surg* 165: 410-20; 1999.
- Kehlet H, Wilmore D. Fast-track surgery. *Br J Surg* 92:3-4;2005.
- Kim E, Hwang JM, García-Aguilar J. Local excision for rectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 7:376-85;2008.
- Kinzler KW, Mef CN, Vogelstein B, et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 251: 1366-1370; 1991.
- Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87: 159-170; 1996.
- Knekt P, Hakama M, Jarvinen R, Pukkala E, Heliövaara M. Smoking and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 78: 136-139; 1998
- Kolonel LN, Le Marchand L. The epidemiology of colon cancer and dietary fat. En: Ip C, Birt DF, Rogers As, Mettlin C, eds. *Dietary fat and cancer*. Nueva York: Alan R Liss. 69-91; 1986.
- Krook JE, Moertel CG. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324: 709-715, 1991.
- Lacy AM, Delgado S, García-Valdecasas JC, Pera M, Visa J. Cirugía laparoscópica en el tratamiento del càncer colorrectal. *Cir Esp* 68:350-354;2000.

- Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 359:2224-2229;2002.
- Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: An evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 7:1447-1456, 1989.
- Lynch HT. Colon Cancer Genetics. *Cancer* 70 (suppl): 1300-131; 1992.
- Makela JT, Laitinen So, Kairaluoma MI. Five years follow up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 130: 1062-1067; 1995.
- Márquez MF, Reina A, Maturana V, Belda R, Rubio F, Blesa I, Rico M. Síndrome de Lynch: genética y cirugía. *Cir Esp* 89:3-9;2011.
- Mendehall WM. Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. *Ann Surg* 205: 41-44, 1987.
- Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-308 ; 1998
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-21; 1981.
- Minsky BD. Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 10: 79-84, 1992.
- Moertel ChG, Ofallon JR, Go VL, et al. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 58: 603-610; 1986.
- Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathol and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *GUT*; 25:437-44; 1994
- National Institutes of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444-1450, 1990.
- Newland RC, Dent OF, Chapius PH, et al. Clinicopathological diagnosed residual tumor after resection for colorectal cancer. *Cancer* 72: 1536-1542, 1993.
- Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 371: 75-8; 1994.

- O'Connel M, Martenson J, Wieand H, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331: 502-50; 1994.
- Obrador A, Benito E, Mulet M, Avellà A, Recober A. Epidemiologia del càncer de budell gros a mallorca. En: *El càncer colorrectal a Mallorca (1982-1986)*. Barcelona: Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears 87-101, 1988.
- Obrador A, Benito E. Epidemiologia. En: *Càncer colorrectal*. Grau de Castro JJ, Piqué Badía JM. eds. *Monografías clínicas en Oncología nº 8*. Barcelona, Ediciones Doyma S.A. 1-11, 1990.
- Ota DM, Skibber J, Rich TA, et al. Anderson Cancer Center. Experience with local excision and multimodality therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1: 147-152; 1992.
- Otchy et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 47: 1269-84;2004.
- Parés D, Pera M, González S, Pascual M, Blanco I. Poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterol Hepatol* 29:625-35;2006.
- Park JW, Sohn DK, Hong CW, et al. The usefulness of preoperative colonoscopic tattooing using a saline test injection method with prepackaged sterile India ink for localization in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 22:501;2008.
- Pera M, Pascual M. Estándares de calidad de la cirugía del cáncer de recto. *Gastroenterol Hepatol* 25:20-6;2005.
- Pescatori M, Mattana C, Ferrara A. Outcome of colorectal cancer. *Br J Surg* 74: 370-372, 1987.
- Piard F, Monges G. Which histo-prognostic factors are useful for a therapeutic decision in colon cancer?.. *Ann Pathol*. 18: 404-4014; 1998.
- Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction:a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 25:1814-1821;2011.
- Podolsky DK. Going the distance – The case for true colorectal-cancer screening. Editorial. *New Eng J Med* 343 (3); 2000.
- Ponz de Leon M, Sassatelli R, Sacchetti C, et al. Familial aggregation of tumors in the three-year. *Cancer Research* 49:4344-8;1989.
- Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intense follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 324:1-7;2002.

- Riboli E. Epidemiology of colorectal cancer and diet. En: Faivre J, Hill MJ, eds. Causation and prevention of colorectal cancer. Amsterdam: Excerpta Medica, 49-60. 1987.
- Richter RM, Littman L, Levowitz BS. Intraoperative fiberoptic colonoscopy. Localization of nonpalpable colonic lesions. Arch Surg 106:228;1973.
- Rodriguez-Bigas M, Boland R, Hamilton S, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. JNCI 89: 1758-62; 1997.
- Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy naive patients and patients pretreated with fluorouracil based chemotherapy. J Clin Oncol 15: 251-260, 1997.
- Runkel NS, Schlag P, Schwarz V, et al. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. Br J Surg 78: 183-188, 1991.
- Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. N Engl JMed;331:1694-02, 1994
- Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. Clin Cancer res 6: 1322-1327; 2000.
- Salvans S, Gil-Egea MJ, Pera M, Lorente L, Cots F, Pascual M, Alonso, Courtier R, Grande L. Impacto de un programa de rehabilitación multimodal en cirugía electiva colorrectal sobre los costes hospitalarios. Cir Esp 2013 (en premsa)
- Saltz L, Cox J, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. New Eng L med 343: 905-914; 2000.
- Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, et al. Comparisons of colon-cancer survival among european countries: The EURO CARE study. Int J Cancer 63: 43-48, 1995.
- Serra-Aracil X, Vallverdú H, Bombardó J, Pericay J, Urgellés J, Navarro S. Long-Term follow-up of local rectal surgery by transanal endoscopic microsurgery. World J Surg 32:1162-7;2008.
- Serra Aracil X, Bombardó J, Mora L, Alvantara M, Ayguavives I, Darnell A et al. Site of local surgery in adenocarcinoma of the rectum T2N0M0. Cir Esp 85:103-9;2009.
- Shatz BA, Weinstock ML, Bostick Rm, et al. Long-term safety of India ink tattoos in the colon. Gastrointest endosc 45:153-6; 1997.
- Solon, JG, Al-Azawi, D, Hill, A, et al. Colonoscopy and computerised tomography scan are not sufficient to localise right sided colonic lesions accurately. Colorectal Dis 2009.

- Steinbacch G, Lynch PM, Phillips R, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*;342:1946-52; 2000
- Swedish rectal cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 336: 980-98; 1997.
- Tan CJ, Dasari BVM, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg* 99:469-476;2012.
- Thoeni RF, Petras A. Double contrast barium enema and endoscopy in the detection of polypoid lesions in the cecum and ascending colon. *Radiology* 144: 25; 1982.
- Tripodi D, Parks LC, Brugmans J. Drug-induced restoration of cutaneous delayed hypersensitivity in anergic patients with cancer. *N Engl J Med* 289: 354-357, 1973.
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 127(2):385–394;2004.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 34: 424-5; 1991.
- Vernava AM, A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 175: 333-336, 1992.
- Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet* 357: 709–12; 2001.
- van Hooft JE, Bemelman WE, Oldenburg B, Marinelli AW, Holzik MFK, Sprangers M et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomised trial. *Lancet Oncol* 12:344-352;2011.
- Waye JD, Bashkoff E. Total colonoscopy: Is it always possible? *Gastrointest Endosc* 37:52-4: 1991.
- Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjet HJ et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 6:477-484;2005.
- Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G; Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. *JAMA* 287:321-8;2002.
- Welch et al. Multiple colorectal tumors: an appraisal of natural history and therapeutic options. *Am J Surg* 142: 274-80;1981.

- Whelan RL, Wong WD, Goldberg SM, Rothenberger DA. Synchronous bowel anastomoses. *Dis Colon Rectum* 32: 365-8;1989.
- Whelan, RL. Laparotomy, laparoscopy, cancer and beyond. *Surgical Endoscopy* 15:110-115;2001.
- Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS et al. Randomized Comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 328: 901-6; 1993
- Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb Ls, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329:1977-81; 1993
- Winawer SJ. Can mortality from colorectal cancer be reduced?. *Ann N Y Acad* 768:60-7; 1995.
- Wittekind C et al. TNM Residual Tumors Classification Revisited. International Union Against Cancer TNM Prognostic Factors Project Committee and the American Joint Committee on Cancer TNM Process Subcommittee. *Cancer* 94:2511-2516;2002.
- Wolmark N, Rockette H, Mamounas, E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17: 3553-3558; 1999.
- Wolmark N, Wieand S, Hyams D, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 92: 388-392;2000.

10. ANNEXES

- FULLA RECOLLIDA ESTRUCTURADA HISTÒRIA FAMILIAR
- ESCALA ESTAT FUNCIONAL (ÍNDIX DE KARNOFSKY)
- PROTOCOL DE TRACTAMENT ADJUVANT / NEOADJUVANT DEL CARCINOMA DE RECTE
- TRACTAMENT ADJUVANT SISTÈMIC DEL CÀNCER DE COLON

FULLA RECOLLIDA ESTRUCTURADA HISTÒRIA FAMILIAR

NOM I COGNOMS PACIENT/ NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE: _____ Edat/Edad: _____

Parentiu Parentesco	Nom i cognoms Nombre i apellidos	¿Viu? ¿Vive?	Edat actual o al morir Edad actual o al fallecer	Càncer previ Càncer previo	Edat al diagnòstic Edad al diagnóstico	Tipus de Tumor/càncer ¿Disposa de informe? Tipo de Tumor/Càncer ¿Dispone de informe?	Pòlips previs Pólipos previos	Edat al diagnòstic Edad al diagnóstico
Espòs/a Esposo/a		SÍ / NO		SI / NO			SÍ / NO	
Pare Padre		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Mare Madre		SÍ / NO		SI / NO			SÍ / NO	
Germà/na 1 Hermano/a 1		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Germà/na 2 Hermano/a 2		SÍ / NO		SI / NO			SÍ / NO	
Germà/na 3 Hermano/a 3		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Germà/na 4 Hermano/a 4		SÍ / NO		SI / NO			SÍ / NO	
Germà/na 5 Hermano/a 5		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Fill/a 1 Hijo/a 1		SÍ / NO		SI / NO			SÍ / NO	
Fill a 2 Hijo/a 2		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Fill a 3 Hijo/a 3		SÍ / NO		SI / NO			SÍ / NO	
Fill a 4 Hijo/a 4		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	

Comentarios:

Parentiu Parentesco	Nom i cognoms Nombre i apellidos	¿Viu? ¿Vive?	Edat actual o al morir Edad actual o al fallecer	Càncer previ Càncer previo	Edat al diagnòstic Edad al diagnóstico	Tipus de Tumor/càncer ¿Disposa de informe? Tipo de Tumor/Càncer ¿Dispone de informe?	Pòlips previs Pólipos previos	Edat al diagnòstic Edad al diagnóstico
Avia matern Abueela materna		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Avi matern Abuelo materno		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Tieta materna 1 Tía materna 1		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Tieta materna 2 Tía materna 2		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Tieta materna 3 Tía materna 3		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Oncle matern 1 Tío materno 1		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Oncle matern 2 Tío materno 2		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Oncle matern 3 Tío materno 3		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Cosí/na matern 1 Primo/a materno 1		SÍ / NO		SI / NO			SI / NO	
Cosí/na matern 1 Primo/a materno 1		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	
Cosí/na matern 1 Primo/a materno 2		SÍ / NO		SI / NO			SI / NO	
Altres materns Otros maternos		SI / NO		SÍ / NO			SI / NO	

Comentarios:

Parentiu Parentesco	Nom i cognoms Nombre i apellidos	¿Viu? ¿Vive?	Edat actual o al morir Edad actual o al fallecer	Càncer previ Càncer previo	Edat al diagnòstic Edad al diagnóstico	Tipus de Tumor/càncer ¿Disposa de informe? Tipo de Tumor/Càncer ¿Dispone de informe?	Pòlips previs Pólipos previos	Edat al diagnòstic Edad al diagnóstico
Avia paterna Abuela paterna		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Avi patern Abuelo paterno		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Tieta paterna 1 Tía paterna 1		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Tieta paterna 2 Tía paterna 2		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Tieta paterna 3 Tía paterna 3		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Oncle patern 1 Tío paterno 1		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Oncle patern 2 Tío paterno 2		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Oncle patern 3 Tío paterno 3		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Cosí/na patern 1 Primo/a paterno 1		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Cosí/na patern 2 Primo/a paterno 2		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Cosí/na patern 3 Primo/a paterno 3		SI / NO		SI / NO			SI / NO	
Altres paterns Otros paternos		SI / NO		SI / NO			SI / NO	

Comentarios:

- **ESCALA ESTAT FUNCIONAL (ÍNDIX DE KARNOFSKY)**

Actividad	Puntuació (%)	Descripción
Activitat normal	100	Normal. Cap queixa ni evidència de malaltia.
	90	Pot fer la seva feina. Signes o símptomes menors de malaltia.
	80	Activitat normal amb esforç. Alguns signes o símptomes.
Incapacitat de treballar; capaç de viure a casa; té cura de la major part de necessitats personals; precisa d'alguna ajuda/assistència	70	Té cura de si mateix. Incapaç de portar a terme una activitat normal o fer qualsevol treball.
	60	Precisa assistència ocasional però pot tenir cura de la major part de les seves necessitats.
	50	Precisa considerable assistència i freqüents cures mèdics.
Incapacitat per a tenir cura de si mateix; precisa cures hospitalàries o institucionals; la malaltia pot progressar ràpidament.	40	Requereix cures i assistència especials.
	30	Molt incapacitat; indicada l'hospitalització encara que la mort no es imminent.
	20	Molt malalt; l'hospitalització es necessària.
	10	Moribund; malaltia terminal progressant ràpidament.
	0	Mort

**PROTOCOL DE TRACTAMENT ADJUVANT /
NEOADJUVANT DEL CARCINOMA DE RECTE**

Servei d'Oncologia Mèdica

Hospital del Mar

Abril 2012

1. INDICE

INDICE	80
1.- INTRODUCCIÓ	81
1.1. Radioteràpia exclusiva postoperatòria	81
1.2. Radioteràpia y quimioteràpia postoperatòries combinades	81
1.3. Radioteràpia preoperatòria associada o no a quimioteràpia	82
1.4. Pacients amb metàstasis sincròniques ressecables	84
1.5. Definició de recte	84
2. ESTADIFICACIÓ	87
2.1 TNM	87
2.2 AGRUPACIÓ PER ESTADIS	89
3. RECOMANACIONS DE TRACTAMENT	90
3.1 Tractament neoadjuvant (preoperatori) amb quimioteràpia concomitant a la radioteràpia	90
3.1.1. Tractament radioteràpic	90
3.1.2. Tractament quimioteràpic	90
3.2 Tractament adjuvant (postoperatori)	91
3.2.1. Malalts que han fet tractament neoadjuvant, amb quimioteràpia i radioteràpia, i han estat intervinguts quirúrgicament amb intenció radical.	91
3.2.2. Malalts que no han fet tractament neoadjuvant, amb quimioteràpia i radioteràpia, i han estat intervinguts quirúrgicament amb intenció radical.	91
3.2.2.1. Esquema de tractament quimioteràpic concomitant amb la radioteràpia postoperatòria	92
3.2.2.2. Camps i dosificació radioteràpia postoperatòria	92
3.2.2.3 Malalt que no compleixen les indicacions	92
3.4 Contraindicacions generals pel tractament adjuvant o neoadjuvant	92
4. BIBLIOGRAFIA	94
ANNEXE 1	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
Nivells d'evidència en Oncologia	¡Error! Marcador no definido.
1. Solidesa del disseny de l'estudi clínic	¡Error! Marcador no definido.
2. Solidesa dels resultats finals	¡Error! Marcador no definido.

2.

1.- INTRODUCCIÓ

Aquest protocol (recomanacions de tractament) està orientat exclusivament al tractament neoadjuvant o adjuvant (es a dir, preoperatori o postoperatori respectivament) del carcinoma de recte. Per consultar les recomanacions de tractament de la malaltia disseminada en el carcinoma de recte cal consultar el protocol que fa referència al tractament mèdic del carcinoma colorectal disseminat.

La constatació, fa més de 30 anys [1, 2], que una important proporció dels malalts intervinguts quirúrgicament per carcinoma de recte progressaven localment, va determinar que es pensés en afegir radioteràpia a la cirurgia per tal de reduir aquestes recaigudes locals. Amb els avanços en la tècnica quirúrgica, la taxa de recidives locals ha experimentat una davallada considerable. Tot i això, les radiacions ionitzants encara tenen un paper fonamental en la estratègia terapèutica del carcinoma de recte localitzat. No obstant darrerament s'ha iniciat una línia d'investigació dirigida a la selecció de pacients que poguessin estalviar-se la radioteràpia.[34]

A continuació farem una descripció de les principals fites assolides en el camp del tractament neoadjuvant o adjuvant del carcinoma de recte.

1.1. Radioteràpia exclusiva postoperatòria

Els primers assaigs van aleatoritzar els malalts a cirurgia sola o a cirurgia i tractament postoperatori amb radioteràpia a la dosi de 40-48 Gy. Cap estudi va demostrar una millora significativa de la supervivència, tot i que en algun estudi s'observés una reducció en el nombre de recidives locals.[3, 4, 5, 6]

1.2. Radioteràpia y quimioteràpia postoperatòries combinades

Dos assaigs aleatoritzats fase III varen demostrar que, en els malalts amb carcinoma de recte estadis II i III, la combinació de radioteràpia i quimioteràpia postoperatòria amb 5-fluorouracil (5-FU) en embolada millorava la supervivència lliure de malaltia i la supervivència global respecte dels grups que només rebien cirurgia o cirurgia i radioteràpia (Nivell d'evidència 1iiA) [3,7]

Una conferència de consens als EUA a l'abril de 1990 va establir la recomanació de realitzar tractament adjuvant postoperatori, amb la combinació de 5-FU en embolada i radioteràpia, en tots els pacients amb càncer de recte estadis II i III, intervinguts quirúrgicament amb intenció radical.[8, 9]

Posteriorment a aquesta conferència de consens es van publicar els resultats d'un assaig on es demostrava que l'administració de 5-FU en infusió contínua durant la radioteràpia era més eficaç que l'administració del 5-FU en embolada, i per tant, en el carcinoma de recte sense neoadjuvència prèvia, la recomanació actual és fer servir aquest esquema quan s'indica tractament adjuvant postoperatori. [10]

Finalment cal senyalar un estudi on tots els malats amb carcinoma de recte Dukes B ó C rebien quimioteràpia i eren aleatoritzats a rebre o no radioteràpia sobre la pelvis. Els resultats demostraren que la radioteràpia postoperatòria disminuïa la recidiva locoregional, però que no es traduïa en cap benefici estadísticament significatiu en la supervivència lliure de malaltia ni en la supervivència global.[13]

1.3. Radioteràpia preoperatòria associada o no a quimioteràpia

Si bé als EEUU es desenvoluparen els assaigs clínics centrant-ne l'objectiu en el tractament postoperatori, a Europa s'esbrinava el paper de la radioteràpia preoperatòria en la millora del pronòstic del carcinoma rectal. Si bé molts dels assaigs de radioteràpia preoperatòria [14,15,16,17] només vam poder demostrar únicament una disminució de la taxa de recidives locals, els seus defensors la justificaven al·legant que era més "dosis - efectiva" que la radioteràpia postoperatòria [18], o que tenia un perfil de toxicitat més favorable.[19]

De fet només s'ha publicat un estudi que hagi comparat la radioteràpia preoperatòria enfront de la radioteràpia postoperatòria, conclouent-ne que la radioteràpia preoperatòria redueix més la recidiva local, en relació a la radioteràpia postoperatòria, sense augmentar la toxicitat tardana.[20,21]

El 1997 es van publicar els resultats del primer assaig, realitzat a Suècia, [1] on la radioteràpia preoperatòria, enfront a la cirurgia exclusiva, a més de demostrar una disminució de les recidives locals, del 27% al 11% ($p < 0,001$), va demostrar un augment en la supervivència als 5 anys, que va passar del 48% sense radioteràpia al 58% amb radioteràpia ($p = 0,004$).

El paper de la cirurgia i de la radioteràpia, en la reducció de les recidives locals, va quedar palès en un assaig en el que, cirurgians dels Països Baixos, van ser instruïts en la tècnica de la excisió total del mesorecte.[22] Els pacients eren aleatoritzats a rebre cirurgia exclusiva o cirurgia i radioteràpia amb la mateixa tècnica feta servir a Suècia. L'objectiu era comprovar el paper de la radioteràpia quan la cirurgia era la millor possible. Amb 1.800 malalts inclosos les taxes de recidiva local als dos anys varen ser de 2,4% si havien rebut radioteràpia i de 8,2% en cas contrari. No es van observar diferències significatives en amputacions abdominoperineal del recte, ni en supervivència (Nivell d'evidència 1Aii).[23]

Gerard i cols. en nom de la *Federation Francophone de Cancerologie Digestive* presentà a la conferència ASCO 2005 resultats d'un assaig aleatoritzat fase III, que publica al JCO un any més tard.[24] Els dos braços de tractament es diferenciaven en que uns rebien sols radioteràpia preoperatòria amb fraccionament estàndard, i l'altre grup afegia quimioteràpia 5-FU 350 mg/m²/dia en infusió IV ràpida i àcid folínic 20

mg/m²/dia, 5 dies seguits, la primera i última setmana del tractament amb radioteràpia. L'objectiu principal de l'estudi era demostrar diferències en la supervivència global però només es van trobar en les taxes de recidiva local (16% i 8%) i en respostes patològiques complertes (4% i 12%) afavorint el grup amb quimioteràpia preoperatòria.

Un estudi clau pel que fa a comparar el tractament preoperatori i el postoperatori el va portar a terme el *German Rectal Cancer Study Group*. Aquest grup va comparar la radioquimioteràpia preoperatòria enfront de la radioquimioteràpia postoperatòria. L'estudi va demostrar que el tractament preoperatori té la meitat de recidives locals que el tractament postoperatori, té menys toxicitat i dades indirectes suggereixen que el tractament preoperatori pot reduir el nombre de malalts que precisen una amputació abdominoperineal. [25]

L'EORTC va promoure un assaig amb disseny factorial on s'avaluaven els resultats de afegir quimioteràpia a la radioteràpia preoperatòria i el paper de la quimioteràpia postoperatòria per millorar la supervivència de malalts amb carcinoma de recte ressecable.[26] La quimioteràpia preoperatòria afegida a la radioteràpia fa que els tumors siguin més petits, però la taxa d'amputacions abdominoperineals són semblants tant si reben quimioteràpia preoperatòria com si no. Pel que fa a les taxes de recidiva local, aquestes són més altes quan el malalt no ha rebut quimioteràpia, sigui pre o postoperatoriament. Per altra banda, el rebre quimioteràpia, pre o postoperatoriament, no modifica significativament ni la supervivència lliure de malaltia ni la supervivència global.

Per altra banda, cap dels assaigs aleatoritzats fase III de tractament quimioradioteràpic preoperatori han utilitzat la quimioteràpia tal com es més habitual fer-ho a la pràctica clínica en el nostre medi. Es a dir, quimioteràpia intravenosa amb 5-FU continua mitjançant catèters centrals els mateixos dies que s'administra la radioteràpia. De fet, en el tractament postoperatori és la forma recomanada d'administrar-la quan es fa la concomitància amb la radioteràpia.[10] Aquesta forma d'administrar la quimioteràpia en infusió contínua intravenosa està contemplada en les guies de maneig d'aquest càncer com les Oncoguies patrocinades pel Institut Català d'Oncologia i l'Agència d'Avaluació Tecnològica i Recerca Mèdiques [27], o les guies de tractament del càncer que publica el *National Comprehensive Cancer Network* i que aplega gran nombre de centres oncològics de EEUU.[28] Una opció que contemplen les versions més recents d'aquestes dues guies és la de poder utilitzar la capecitabina com fàrmac radiosensibilitzador concomitant amb la radioteràpia preoperatòria. Opció que s'ha vist recolzada amb la presentació en forma de resum, d'un assaig fase III, on es compara l'ús de capecitabina envers del 5-FU en aquest context [30]. Tot i que les

dades són preliminars es demostra que la capecitabina obté una infraestadificació inclús superior al 5-FU i a més és ben tolerada.

Si bé dades d'un metanàlisi [33] suggerien que amb l'ús concomitant de dos citostàtics s'augmentava la taxa de respostes complertes patològiques, dos assaigs fase III aleatoritzats en els que, a més de la radioteràpia, el grup control rebia fluoropirimidines exclusivament i el grup experimental rebia a més oxaliplatin, no van poder demostrar que la combinació de citostàtics augmentava de forma significativa la taxa de respostes [31, 32].

1.4. Pacients amb metàstasis sincròniques ressecables

Els pacients amb carcinoma de recte i metàstasis sincròniques ressecables plantegen el problema de encabir la radioteràpia sobre la pelvis en la estratègia terapèutica global, especialment si el risc de recaiguda locoregional es considera alt. Tot i que les guies de la NCCN únicament contemplen la radioteràpia, amb fraccionament estàndard, concomitant amb fluoropirimidines, nosaltres creiem que en determinats pacients la radioteràpia hipofraccionada [1] pot ser una alternativa vàlida quan no interessa demorar massa el tractament quirúrgic de les metàstasis. La potencial variabilitat d'aquets pacients fa complicat sistematitzar el seu tractament, motiu pel que proposem la seva discussió individualitzada.

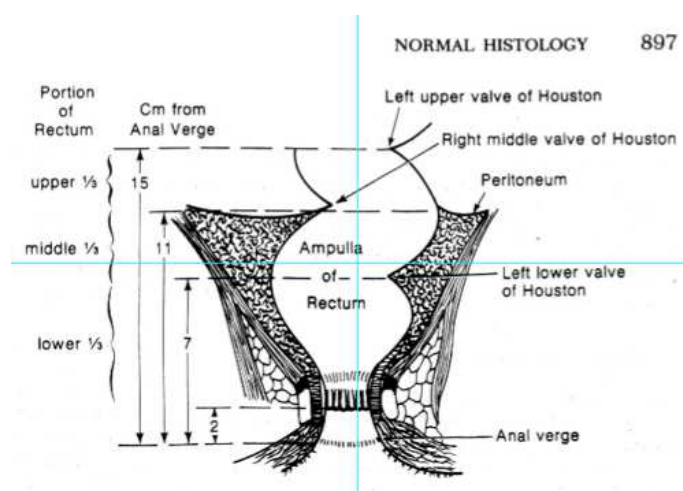
1.5. Definició de recte

Lamentablement no hi ha una definició clara, precisa, objectiva i consensuada del recte, especialment pel que fa al límit superior o proximal.

El recte es troba dins de la pelvis, s'estén des de la mucosa de transició de la línia dentada anal fins al còlon sigmoide. Mitjançant sigmoidoscòpia rígida, el recte mesura entre 10 cm i 15 cm des del marge anal. La ubicació d'un tumor rectal s'indica generalment per la distància entre la vora anal, línia dentada, o anell anorectal i la vora inferior del tumor, amb mesuraments diferents en funció de l'ús d'un endoscopi rígid o flexible o examen digital.[35]

L'edició 3.2012 de la guies NCCN del càncer rectal diuen que el càncer rectal es defineix com una lesió cancerosa que es troba dins dels 12 cm del marge anal per proctoscòpia rígida.[28].

Pels autors del capítol de càncer de recte en el DeVita l'anatomia del recte pot ser molt confosa, ja que hi han diferents definicions dels punts de referència pertinents. La anatomia del recte es divideix generalment en tres porcions.

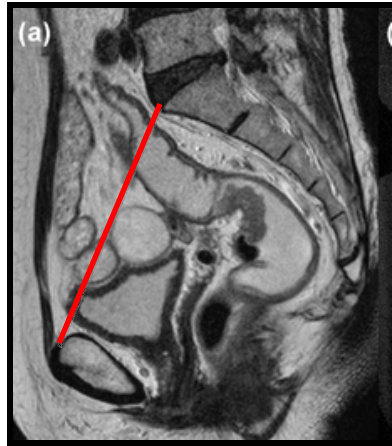


La part inferior del recte és la zona que s'estén de 3 a 6 cm del marge anal. El recte mig va dels 5-6 cm als 8-10 cm, i el recte superior s'estén aproximadament dels 8-10 cm als 12-15 cm del marge anal.

La determinació de la ubicació de la frontera entre el recte i el còlon sigmoide és important en la definició de la teràpia adjuvant, amb el recte generalment definit operacionalment com la zona de l'intestí gros que és almenys parcialment retroperitoneal. Externament, la part superior del recte es pot identificar on la tenia s'estén per formar una capa longitudinal del múscle. El terç superior del recte està envoltat pel peritoneu en les seves superfícies anterior i lateral però la seva cara posterior és retroperitoneal sense cap tipus de coberta serosa. A la borsa rectovesical o rectouterina, el recte es torna completament extra (retroperitoneal). El recte segueix la corba del sacre, en els seus dos terços inferiors. S'entra al conducte anal a nivell del múscul elevador de l'anus. L'anell anorectal està al nivell de la porció profunda puborrectal dels músculs elevadors.[36]

En altres situacions, especialment en malalts on la cirurgia ha estat el primer tractament, la decisió de considerar el càncer com a rectal o no ha recaigut en si part del tumor estava per sota de la reflexió peritoneal.

No obstant, en els darrers temps i sota un prisma purament assistencial, la decisió de si considerar recte o no recau en les imatges sagitals de la pelvis que ofereix la Resonància Magnètica. Si, una part important del càncer, està per sota de la línia que uneix el promontori sacre i la part superior de la sínfisi del pubis, es considera recte amb totes les implicacions terapèutiques que això comporta.



2. ESTADIFICACIÓ

2.1 TNM

**Classificació TNM per a CCR (segons UICC d'aplicació exclusiva als carcinomes)
7^a ed. 2010.**

Tumor primari (T)

TX No pot avaluar-se el tumor primari

T0: No hi ha indicació de tumor primari

Tis¹: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasió de la làmina pròpia

T1: El tumor envaeix la submucosa

T2: El tumor envaeix la muscularis pròpia

T3: El tumor envaeix la subserosa o els teixits pericòlics o perirectals no peritonealitzats a través de la muscularis pròpia

T4A: El tumor perfora el peritoneu visceral

T4b: envaeix directament altres òrgans o estructures o o ambdós^{2,3}

¹. Tis inclou cèl·lules canceroses confinades a dins de la membrana basal glandular (intraepitelial) o en la làmina pròpia (intramucosa) sense extensió per la muscularis mucosae cap a la submucosa.

². La invasió directa en el T4b inclou la invasió d'altres òrgans o segments colorectals confirmada microscòpicament, o per als tumors de localització retroperitoneal, la invasió directa d'altres òrgans o estructures, en virtut de l'extensió més enllà de la muscular pròpia.

³. El tumor que s'adhereix a altres òrgans o estructures, macroscòpicament, es classifica cT4b. Però, si no hi ha tumor present en l'adhesió, al microscopi, la classificació ha de ser pT1-3, depenent de la profunditat anatòmica de la invasió de la paret.

Compromís limfàtic regional (N)

Nx: els ganglis limfàtics regionals no es poden investigar.

N1: metàstasi en 1-3 ganglis limfàtics regionals

N1a: metàstasi en un gangli limfàtic regional

N1b: metàstasi en 2-3 ganglis limfàtics regionals

N1c: dipòsits de tumor, i.e. satèl·lits*, en la subserosa, o en teixits tous pericòlics no peritonealitzats o perirectals, sense metàstasi en ganglis limfàtics regionals.

N2: metàstasi en quatre o més ganglis limfàtics regionals.

N2a: metàstasi en 4-6 ganglis limfàtics regionals

N2b: metàstasi en set o més ganglis limfàtics regionals

* Els dipòsits tumorals (satèl·lits), és a dir, niu o nòduls macroscòpic o microscòpicament, en el teixit adipós pericorectal de drenatge limfàtic d'un carcinoma primari, sense prova histològica de gangli limfàtic residual en el nòdul, pot representar una extensió discontinua del tumor, invasió venosa amb disseminació extravascular (V1/2) o ganglis limfàtics totalment substituïts per tumor (N1/2). Si aquests dipòsits s'observen amb lesions que d'altre manera serien classificades com T1 o T2, llavors la classificació T no és canvia, però el nòdul es registra com N1c. Si un nòdul considera el patòleg que és un gangli limfàtic totalment substituït (generalment tenen un contorn suau), s'han de registrar com un gangli limfàtic positiu i no com un satèl·lit. I cada nòdul hauria de computar per separat com un gangli limfàtic en la determinació final del pN.

Metàstasi a distància (M)

Mx: les metàstasis no es poden investigar.

M0: no hi han metàstasis a distància.

M1: hi han metàstasi.

M1a: Metàstasis confinades a un òrgan (fetge, pulmó, ovari, gangli limfàtic no regional)

M1b: Metàstasis en més d'un òrgan o en el peritoni

2.2 AGRUPACIÓ PER ESTADIS

Estadi 0	Tis	N0	M0
Estadi I	T1 ,T2	N0	M0
Estadi II	T3 ,T4	N0	M0
Estadi IIA	T3	N0	M0
Estadi IIB	T4a	N0	M0
Estadi IIC	T4b	N0	M0
Estadi IIIA	T1 ,T2	N1	M0
	T1	N2a	
Estadi IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	
	T1-T2	N2b	
Estadi IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	
	T4b	N1-N2	
Estadi IVA	Qualsevol T	Qualsevol N	M1a
Estadi IVB	Qualsevol T	Qualsevol N	M1b

Una “p” davant d’un TNM vol dir que aquesta classificació correspon a la classificació histopatològica postquirúrgica. El símbol “y” s’afegeix al TNM per evidenciar que la classificació TNM s’ha fet després d’un tractament multimodal. Per tant tot pTNM avaluat després d’un tractament neoadjuvant ha d’afegir el prefix “y” (ypTNM).

3. RECOMANACIONS DE TRACTAMENT

3.1 Tractament neoadjuvant (preoperatori) amb quimioteràpia concomitant a la radioteràpia

Les indicacions per efectuar aquest tractament son les següents:

Carcinoma de recte en estadi II o III (Classificació TNM de la UICC 7^a ed)

[29]

Comentari: La cirurgia del tumor primari s'ha de programar a les 6 – 8 setmanes de finalitzat el tractament neoadjuvant.

Excepció: En alguns T3N0 mínims (infiltració greix per ressonància magnètica = <2 mm), de recte mig o superior, en els que es preveu una cirurgia conservadora es propugnarà, com a primer tractament, la cirurgia.

3.1.1. Tractament radioteràpic

1.- Els tumors primaris classificats com a cT3 la radioteràpia se administrarà sobre el volum pelvis amb un fraccionament estàndard de 1,8 Gy / dia, 5 dies per setmana, fins assolir el 45 Gy.

2.- Els tumors primaris classificats com a cT4 la radioteràpia se administrarà sobre el volum pelvis amb un fraccionament estàndard de 1,8 Gy / dia, 5 dies per setmana, fins assolir el 45 Gy i a continuació rebran una sobreimpressió de 5,4 Gy (total 50,4 Gy)

3.1.2. Tractament quimioteràpic

A. D'elecció [10] (Nivell de evidència 3iiiDiii)

5-Fluorouracil, amb la tècnica de infusió continua a través de catèter central, 225 mg/m²/dia, set dies per setmana, totes les setmanes que dura la radioteràpia.

B. De segona elecció B.1 ó B.2 (no accés venós central, etc) [34,37]

B.1. Capecitabina (Nivell de evidència 3iiiDiii)

Els dies que rep radioteràpia (dilluns a divendres):

- Capecitabina 825 mg/m²/12 hores.

B.2. Fluorouracil IV ràpid i àcid folínic (Nivell d'evidència 1iiA)

Coincidint amb la primera i última setmana de la radioteràpia:

- Àcid Folínic 20 mg/m² IV seguit de 5-FU 350 mg/m²/dia IV 5 dies seguits.

3.2 Tractament adjuvant (postoperatori)

3.2.1. Malalts que han fet tractament neoadjuvant amb quimioteràpia i radioteràpia-

Intervinguts quirúrgicament amb intenció radical.

3.2.1.1. Tractament adjuvant (A ó B) en pacients amb estadi patològic de ypTXN0M0 (resposta complerta patològica) a ypT4bN0M0

3.2.1.1.A. Quimioteràpia d'elecció

1. Àcid folínic 400 mg/m² en infusió de dos hores dia 1er, seguit de,
2. 5-FU 400 mg/m² en embolada dia 1er, seguit de
3. 5-FU 2400 mg/m² en infusió de 46 hores

Cicles cada dos setmanes per 8 cicles (4 mesos)

3.2.1.1.B. Quimioteràpia de segona elecció (no accés venós central)

1. Capecitabina 1250 mg/m² cada 12 hores durant 14 dies en cicles de 21 dies. Sis cicles (4 mesos)

3.2.1.2. Tractament adjuvant en pacients amb estadi III patològic

3.2.1.2.A. Quimioteràpia d'elecció

Quimioteràpia amb 5-FU, àcid folínic i oxaliplatí durant sis mesos (FOLFOX6).

3.2.1.2.B. Quimioteràpia de segona elecció

Oxaliplatí i capecitabina sis mesos (XELOX)

3.2.1.2.C. Quimioteràpia de tercera elecció

En persones d'edat avançada o amb perfomance status no satisfactori es pot plantejar quimioteràpia com en 3.2.1.1.A ó B.

3.2.2. Malalts que no han fet tractament neoadjuvant amb quimioteràpia i radioteràpia

Intervinguts quirúrgicament amb intenció radical (R0).

- a) S'aplicarà el tractament contemplat en l'apartat 3.2.2.1 que no havent fet tractament neoadjuvant tinguin un estadi II o III (Classificació TNM de la UICC 7^a ed) [29] i que en funció del límit aboral (distal) del tumor aquest sigui a \leq 12 cm del marge anal i/o es confirmi (clínica o patològicament) que hi ha tumor per sota de la reflexió peritoneal i/o per la ressonància magnètica es consideri que, la major part del tumor, està per sota de la línia que uneix el promontori sacre i el marge superior de la sínfisi del pubis.
- b) Pel pacients que no compleixen aquest últim criteri per tenir tumors més pròxims veure el punt 3.2.2.2.

3.2.2.1. Esquema de tractament quimioteràpic concomitant amb la radioteràpia postoperatòria

A. D'elecció [10] Nivell de evidència 1iiA

1. 5-FU 500 mg/m²/dia IV amb la tècnica en embolada, dies 1-5 (5 dies) i 29-33 (5 dies)
2. **La radioteràpia comença el dia 57** i durant les 5 setmanes de la radioteràpia s'administra 5-FU 225 mg/m²/dia en infusió continua.
3. A les 4 setmanes de finalitzada la radioteràpia 5-FU 450 mg/m²/dia IV en embolada (5 dies seguits). Es repeteix a les 4 setmanes.

B. Quimioteràpia de segona elecció (no accés venós central, etc.) [7] Nivell d'evidència 1iiA

La quimioteràpia abans de i després de la radioteràpia és la mateixa que en el punt 3.2.2.1.A. solament canvia la quimioteràpia que se administra concomitant amb la radioteràpia.

1. 5-FU 500 mg/m²/dia IV 5 dies seguits. Es repeteix als 28 dies.
2. A l'inici de la radioteràpia (dia 57), 5-FU 500 mg/m²/dia IV 3 dies seguits.
3. La última setmana de la radioteràpia 5-FU 450 mg/m²/dia IV 3 dies seguits.
4. Als 28 dies de finalitzada radioteràpia 5-FU 450 mg/m²/dia IV 5 dies seguits. Es repeteix als 28 dies. (6 cicles totals de 5-FU)

3.2.2.2. Camps i dosificació radioteràpia postoperatòria

La radioteràpia se administrará, començant el dia 57^o des de l'inici del tractament adjuvant, sobre el volum pelvis amb un fraccionament estàndard de 1,8 Gy / dia, 5 dies per setmana, fins assolir el 45 Gy i a continuació rebran una sobreimpressió de 5,4 Gy (total 50,4 Gy)

3.2.2.3 Malalt que no compleixen les indicacions

Els malalts intervinguts quirúrgicament amb intenció radical (R0) que no havent fet tractament neoadjuvant, l'anatomia patològica confirma un estadi II de mal pronòstic o un estadi III (Classificació TNM de la UICC 7^a ed) [29] i el tumor es consideri que no es de localització rectal, faran tractament adjuvant com els malalts amb carcinoma de còlon.

3.4 Contraindicacions generals pel tractament adjuvant o neoadjuvant

1. Grau funcional ECOG ≥ 3 o Índex de Karnofsky $\leq 60\%$
2. Mala reserva medul·lar: leucòcits $\leq 3,000/\text{mm}^3$, PMN $\leq 1,500/\text{mm}^3$, plaquetes $\leq 100,000/\text{mm}^3$
3. Bilirubina ≥ 2.0 mg/dL, Albúmina ≤ 2.5 g/dL

-
4. Aclariment de creatinina inferior a 30 ml/min. Si l'aclariment de creatinina està entre 30 i 50 ml/min administrar el 75% de la dosi de capecitabina.
 5. Arteriopatia i/o cardiopatia isquèmica severes o inestables.
 6. La neuropatia perifèrica contraindica l'ús d'oxaliplatí.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
2. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974;34(4):1278-92.
3. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985;312(23):1465-72.
4. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(1):21-9.
5. Randomised trial of surgery alone versus surgery followed by radiotherapy for mobile cancer of the rectum. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348(9042):1610-4.
6. Arnaud JP, Nordlinger B, Bosset JF, et al. Radical surgery and postoperative radiotherapy as combined treatment in rectal cancer. Final results of a phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Surg* 1997;84(3):352-7.
7. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(11):709-15.
8. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990;264(11):1444-50.
9. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10(4):549-57.
10. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502-7.
11. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2030-9.
12. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-50.
13. Wolmark N, Wieand HS, Hyams D, Colangelo L, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):388-96.
14. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208(5):606-14.

-
15. Marsh P, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37(12):1205-14.
 16. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer* 1990;66(1):49-55.
 17. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer* 2001;92(4):896-902.
 18. Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(2):281-7.
 19. Dahlberg M - Glimelius B, Glimelius B - Graf W, Graf W - Pahlman L, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41(5):543-9; discussion 9-51.
 20. Pahlman L - Glimelius B, Glimelius B - Graffman S, Graffman S. Pre- versus postoperative radiotherapy in rectal carcinoma: an interim report from a randomized multicentre trial. *Br J Surg* 1985;72(12):961-6.
 21. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):564-72.
 22. Heald R, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-82.
 23. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46.
 24. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5.
 25. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
 26. Bosset JF, Collette L, Calais G, Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23
 27. <http://www20.gencat.cat/docs/cancer/Articles/Profesionales/Oncoquias/Colon-CATALA.pdf>. Revisió 2008
 28. <http://www.nccn.org>. Practice Guidelines in Oncology. Rectal cancer. V.3.2012.
 29. TNM Classification of Malignant Tumours. 7 ed. John Wiley & Sons; 2010.
 30. R. Hofheinz, F. Wenz, S. Post, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo-)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Safety results of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr .4014)
 31. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiaulon G, Gallo M, Boni L. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin

in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 29:2773-8; 2011.

32. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*, 28:1638-44; 2010
33. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:176-83.
34. C. Fernandez-Martos, M. Safont, J. Feliu, C. Pericay, M. Gallen, R. Vera, J. Maurel, J. Aparicio, M. P. Escudero, G. Brown. Induction chemotherapy with or without chemoradiation in intermediate-risk rectal cancer patients defined by magnetic resonance imaging (MRI): A GEMCAD study. *J Clin Oncol* 28:15s, (suppl; abstr TPS196),. 2010
35. National Cancer Institute: PDQ® Rectal Cancer Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 11/10/2011. Available at: <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/rectal/HealthProfessional>. Accessed 25/03/2012.
36. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. 2010. Rectal Cancer Libtiti SK, Tepper JE, Saltz LB.

TRACTAMENT ADJUVANT SISTÈMIC DEL CÀNCER DE COLON

Servei d'Oncologia Mèdica
Servei de Farmàcia
Servei de Radioteràpia
Hospital del Mar

Febrer 2011

1. ANTECEDENTS I JUSTIFICACIÓ

En pacients amb càncer de colon ressecable, estadi I, II i III, la **cirurgia** és considerat el tractament d'elecció. El benefici de la quimioteràpia (QT) complementària a la cirurgia depèn de l'estadi del tumor, i per tant la decisió de tractar els pacients amb quimioteràpia en adjuvència dependrà de l'estadiatge.

Estadi I

En estadi I, la QT adjuvant no augmenta la supervivència. La recomanació és que aquests pacients no facin quimioteràpia i segueixin controls després de la cirurgia.

Estadi II

En estadi II, el benefici del tractament adjuvant és objecte d'una gran controvèrsia. Un primer estudi randomitzat amb 325 pacients en estadi II publicat l'any 1995 que comparà el tractament adjuvant amb 5-fluorouracil (5FU) / leucovorin (LEV) respecte a la cirurgia sola no objectivà un benefici significatiu en la supervivència, de totes maneres l'estudi tenia una potència estadística insuficient donat el baix número de pacients¹⁸. Els resultats d'un segon estudi randomitzat (QUASAR)²¹ en el qual s'inclogueren 3238 pacients (91% en estadi II, 71% CC) tractats amb quimioteràpia basada en 5FU després de cirurgia demostrà un avantatge en supervivència absoluta d'un 3% als cinc anys (millora absoluta del 3-6%, IC 95% 1,0-6,0) amb l'administració de tractament sistèmic adjuvant basat en 5-FU (nivell d'evidència 1iiA).

Un meta-anàlisi de 4 estudis de la NSABP de tractament adjuvant basat en 5FU comparat amb tractament quirúrgic exclusivament en pacients amb estadi II, demostrà un benefici en la supervivència lliure de malaltia a 5 anys (nivell d'evidència 1iiA)¹⁹. Un segon meta-anàlisi, l'estudi IMPACT B2, inclogué l'anàlisi de 5 estudis amb 5FU/LV en adjuvència i no determinà benefici significatiu (nivell d'evidència 1iiA)²⁰.

Una revisió Cochrane revisà tots els assajos i meta-anàlisis realitzats fins al moment en pacients en estadi II, conclogué que el risc relatiu de mort era de 0,96 (IC 95% 0,88-1,05) al comparar adjuvència respecte observació; i en termes de supervivència lliure de malaltia (SLM), els resultats obtinguts van ser significatius (RR=0,83 [IC 95% 0,72-0,92]). Tot i que l'anàlisi no detectà millores en la supervivència global, la SLM en els pacients estadi II és significativament millor en aquells tractats amb QT complementària, de manera que es conclou que s'ha de valorar el tractament adjuvant en un subgrup de pacients estadi II seleccionats per factors d'alt risc. De totes maneres, els autors concluen que falten més estudis que ajudin a definir clarament quins són els factors de risc.

D'altra banda, la American Society of Clinical Oncology publicà unes recomanacions basades en un meta-anàlisi on s'inclogueren 37 estudis randomitzats i 11 meta-anàlisis (nivell d'evidència 1iiA)²². El resultat d'aquest estudi demostrà que no existeix un benefici estadísticament significatiu en la supervivència dels pacients en estadi II que reben tractament sistèmic adjuvant.

Amb esquemes de quimioteràpia més moderns (amb oxaliplatí) els resultats es poden extrapolar dels estudis que inclouen també pacients en estadi III. En l'estudi MOSAIC, l'anàlisi ad hoc de la subpoblació de pacients estadi II d'alt risc, demostrà un benefici del tractament adjuvant amb oxaliplatí.

Hi ha un grup de pacients en estadi II en el que s'ha definit un pitjor pronòstic. Es tracta de pacients amb almenys un factor de risc clínic (T4, obstrucció ó perforació tumoral, G3, número de ganglis extrets i analitzats <12) segons les recomanacions de l'ASCO a les que et pot afegir l'elevació del CEA pre-operatori, l'invasió venosa, limfàtica ó perineural extratumoral, i la positivitat dels marges quirúrgics segons consens de l'American College of Pathologists. Així doncs, en el subgrup de pacients anomenats **d'alt risc** segons ASCO (American Society of Clinical Oncology)²² i segons American College of Pathology²⁷ (veure taula 1), malgrat no existir evidència directa d'estudis randomitzats, sí es pot extrapolar (evidència indirecte) un benefici en supervivència de l'administració de tractament sistèmic adjuvant basat en 5-fluorouracil.

Estadi II. Factors d'alt risc (taula 1)

T4

número de ganglis examinats insuficients (<12)

histologia pobrement diferenciada (G3)

invasió venosa, limfàtica o perineural extramural

CEA preoperatori elevat

perforació o obstrucció intestinal

Donat aquesta varietat de resultats, el grup espanyol de tractament de tumors digestius (TTD) ha publicat recentment unes guies de tractament adjuvant del càncer de colon, en el qual recomanen administrar tractament sistèmic basat en oxaliplatí en aquells estadis II amb factors d'alt risc. Les Oncoguies de tractament del càncer colorectal també recomanen tractament adjuvant en pacients d'alt risc deixant la possibilitat de fer 5FU/LV o FOLFOX (MOSAIC).

Estadi III

5-fluorouracil

A finals de la dècada dels 80 es realitzaren els primers estudis randomitzats que demostraren l'eficàcia del tractament sistèmic adjuvant després de la cirurgia radical en el càncer de colon. Dos estudis, un del *North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)* i un altre de l'Intergroup (INT 0035) demostraren un benefici significatiu en quant a supervivència del tractament postoperatori amb la combinació de 5-Fluorouracil (5-FU) i Levamisole (LEV)¹⁻³ (5FU/LEV), en pacients amb càncer de colon estadi III (nivell d'evidència 1iiA)¹⁻³. Arrel d'això, s'establí la recomanació per part del *National Institute of Health* Amèrica d'administrar tractament adjuvant amb tractament sistèmic en els pacients amb càncer de colon estadi III⁴. D'altra banda, l'estudi IMPACT presentà els resultats conjunts de 5 estudis que demostraven un benefici en quant a supervivència del tractament adjuvant amb la combinació de 5-FU en bolus i Leucovorín (LV) (5FU/LV) respecte a la cirurgia sola (nivell evidència 1iiA)⁵. L'estudi de l'Intergroup INT-0089 demostrà una equivalència en el benefici del tractament adjuvant amb 5FU/LV en bolus, 5FU/LEV i 5FU/LEV/LV, quedant establert com a estàndar el tractament amb 5FU/LV en bolus durant 6 o 8 mesos (esquema de Mayo Clinic o Roswell Park) (nivell d'evidència 1iiA)⁶.

Dos estudis comparaven esquemes infusionals de 5FU/LV amb els esquemes de 5FU/LV en bolus^{7,8}. Els resultats demostraren una eficàcia equivalent entre 5FU/LV en infusió i en bolus però amb una toxicitat significativament inferior amb els esquemes en infusió respecte als esquemes en bolus (nivell d'evidència 1iiA). Principalment s'observà una disminució en diarrea, mucositis, alopecïa i neutropènia grau 4.

Oxaliplatí

Un estudi Europeu (MOSAIC)^{9, 28} comparà l'administració d'oxaliplatí i 5FU/LV en infusió (FOLFOX-4) amb 5FU/LV en infusió. Els resultats demostraren una reducció del risc de recidiva als 3 i 4 anys d'un 23% (nivell d'evidència 1iiDi)⁹. La toxicitat més preocupant fou la neuropatia perifèrica. De totes maneres, cal dir que al cap d'un any, aquesta toxicitat s'havia reduït a un 1.1%. Els resultats finals de l'estudi demostraren una disminució del risc de recidiva del 20% (SLM als 5anys 73.3 vs 67.4) i una disminució del risc de mortalitat del 16% (supervivència global als 6anys 78.5% vs 76%)²⁸ (nivell d'evidència 1iiA).

Un segon estudi (NSABP C-07)¹⁰, demostrà un benefici en quant a supervivència de l'adició d'oxaliplatí a 5FU / LV en bolus (Flox) (nivell d'evidència 1iiDi). De totes maneres, aquest esquema presentà una toxicitat associada elevada (colitis 4%, mortalitat 1.2%) .

Irinotecan

En quant als esquemes que incorporen irinotecan en adjuvància, s'han dut a terme tres grans estudis¹¹⁻¹³, que no han demostrat benefici en quant a supervivència de l'adició d'irinotecan a a 5FU / LV tan en infusió com en bolus (nivell d'evidència 1iiA).

Fluoropirimidines orals en monoteràpia

L'estudi x-Act¹⁴ comparà l'administració de capecitabina amb 5FU/LV en bolus. L'estudi assolí l'objectiu principal que era demostrar una eficàcia com a mínim equiparable entre els dos braços de tractament (SLM a 3 anys de Cape respecte l'esquema Mayo, 64% vs 61%, SG a 3 anys 81% vs 78%) (nivell d'evidència 1iiA). El perfil tòxic fou significativament millor en el grup de pacients tractats amb capecitabina EA (diarrea, nàusees i vòmits, estomatitis, neutropènia) (p<0,001). Tot i així, Cape va produir, de manera significativa, més incidència de síndrome mà-peu i hiperbilirrubinèmia de grau ≥3.

En una avaluació farmacoeconòmica publicada per Cassidy et al s'assegurava que, tot i que els costos d'adquisició de capecitabina eren superiors a FU/LV, els costos d'administració resultaven un 57% inferiors, els costos associats al tractament dels EA eren menors amb capecitabina, els costos socials (incloent costos de viatge i de temps pel pacient) es reduïen més del 75%, alhora que capecitabina significava un guany en qualitat de vida (30). A la llum dels resultats clínics i dels resultats econòmics es conclouïa que el tractament amb capecitabina era dominant respecte el comparador (esquema Mayo).

De tota manera, tot i que capecitabina hagi demostrat ser terapèuticament equivalent i relativament millor tolerada que l'administració mensual de FU en bolus/LV en el tractament del CC EIII en adjuvància, val a dir que l'esquema Mayo no es considera actualment l'estàndard de tractament en el CC. Per tant, quedaria per determinar si aquesta superior tolerabilitat de Cape observada en l'estudi X-ACT, es mantindria si es comparés amb un esquema de FU més ben tolerat (p.ex. FU en infusió, esquema RP), i si el millor perfil costeficàcia persistiria en

combinació amb altres agents quimioteràpics (com oxaliplatí) i comparat amb l'esquema actualment considerat estàndard (FOLFOX4).

La dosi inicial de capecitabina a l'estudi x-Act era de 1250 mg/m²/12hores x14 dies cada 21 dies. Cal dir que en gairebé la meitat dels pacients, aquesta dosi fou modificada (retràs en l'administració, reducció de dosi o interrupció del tractament). D'altra banda, el novembre de l'any 2000, Roche publicà una carta informant de canvis en la dosi inicial de capecitabina en aquells pacients amb insuficiència renal¹⁵. Això ha generat controvèrsia en el sí de la comunitat oncològica sobre si la dosi inicial de xeloda per qualsevol pacient ha de ser 1250 mg/m²/12hores o inferior¹⁶.

Un altre estudi randomitzat amb fluoropirimidines orals fou presentat al Congrés Americà d'Oncologia Mèdica i comparà el tractament de UFT/LV amb 5FU/LV en bolus, demostrant equivalència en quant a eficàcia i a toxicitat (nivell d'evidència 1iiA)¹⁷.

Fluoropirimidines orals i oxaliplatí

L'ús de fluoropirimidines orals en combinació amb altres quimioteràpics pel tractament adjuvant del càncer de colon, s'ha valorat en l'estudi XELOXA (NO16968). L'estudi inclogué 1886 pacients que es randomitzaren a rebre CapeOX versus 5FU/LV en bolus (Mayo o Roswell Park). L'objectiu primari era demostrar un augment en la supervivència lliure de malaltia. L'estudi fou positiu per l'objectiu primari de SLM, als 3anys 70.9% versus 66.5%, amb una disminució del risc de recidiva del 20%²⁶.

Comparat amb l'esquema Mayo, CapeOX va relacionar-se amb menys EA hematològics grau ≥ 3 però amb més alteracions gastrointestinals. En canvi, respecte l'esquema Roswell Park, CapeOX va associar-se a menys toxicitat gastrointestinal grau ≥ 3 però a més EA hematològics grau ≥ 3 . Tal com era previsible i de manera similar a l'observat en l'estudi MOSAIC, la toxicitat neurosensorial i el síndrome mà-peu van ser més freqüents en el grup tractat amb CapeOX (neurotoxicitat grau 3-4, 11,2% vs 0,1%).

Quimioteràpia adjuvant amb oxaliplatí en ancians

No existeixen estudis randomitzats que evaluin el paper de la quimioteràpia adjuvant en pacients ancians. Per tant l'evidència es despren d'anàlisis de subgrups no planificats. Els resultats d'aquests estudis exploratoris retrospectius són contradictoris. Així doncs l'anàlisis del subgrup de pacients >70anys en l'estudi MOSAIC i el C-07, així com l'anàlisis de la base de dades de « Adjuvant Colon Cancer End Points » (ACCENT) suggereixen que no hi ha benefici d'afegir oxaliplatí en aquest grup d'edat (Yothers, JCO 2011 ; Tournigand ; Jackson JCO 2009 abstract). En l'estudi C-07, aquest resultat negatiu en ancians és degut a una major toxicitat en aquests pacients. En canvi, en l'estudi MOSAIC no s'observa més toxicitat en ancians i aquesta pitjor supervivència pot ser deguda a que observen a) un major número de morts per segona neoplàsia en el subgrup d'ancians que reben oxaliplatí i b) administració de tractaments més agressius a aquells pacients que no van rebre oxaliplatí. D'altra banda, l'anàlisis del subgrup de pacients ancians de l'estudi XELOXA així com l'anàlisis de la SEER sí suggereixen benefici d'afegir oxaliplatí en aquest subgrup de pacients.

En conclusió l'evidència es basa en estudis retrospectius de subgrups amb resultats contradictoris. Per tant no hi ha cap recomanació definitiva sobre l'ús

d'oxaliplatí adjuvant en ancians i caldrà pendre decisions individualitzades, tenint en compte l'edat entre altres factors.

Fàrmacs biològics (bevacizumab i cetuximab)

En quant a les teràpies biològiques, en el moment actual ni cetuximab ni bevacizumab han demostrat augmentar l'eficàcia de la quimioteràpia adjuvant en càncer de colon en estudis fase III randomitzats (estudi NSABP C-08, estudi AVANT, estudi NCCTG N0147)²⁹⁻³¹. Per tant no està indicat administrar cap fàrmac biològic en adjuvència.

Temps entre cirurgia i l'inici de la quimioteràpia

El temps transcorregut entre la cirurgia i l'inici de la QT adjuvant afecta la supervivència dels pacients. En un estudi epidemiològic, es van avaluar dades de 4382 pacients de >65 anys que havien realitzat tractament adjuvant per càncer de colon tractats en adjuvència³². La demora en l'inici de l'adjuvència es va associar a un augment del risc de mortalitat específica per càncer del 50% (HR=1,5 [IC 95% 1,2-1,9]), per un interval de temps entre cirurgia i inici de la QT adjuvant inferior a 1 mes. Intervals de 2-3 mesos es van associar a un augment de més del 40% en el risc de mort per qualsevol causa (HR=1,42 [IC 95% 1,15-1,74]), i quan la demora era més 3 mesos, la mortalitat global va incrementar més del 60% (HR=1,62 [IC 95% 1,31-2,0]).

2. RECOMANACIONS DE TRACTAMENT COMPLEMENTARI

Indicacions de quimioteràpia

A. CANCER DE COLON estadi III

B. CANCER DE COLON estadi II amb factors d'alt risc: T4, número de ganglis examinats insuficients (<12), histologia pobrement diferenciada (G3), invasió venosar/limfàtica/perineural extramural, perforació/obstrucció intestinal, CEA preoperatori elevat

Esquema terapèutic recomanat

d'elecció:

FOLFOX-4: Oxaliplatí 85 mg/m^2 en infusió de 2 hores i leucovorin 200 mg/m^2 en infusió endovenosa de 2 hores dies 1 i 2, seguit de 5-FU 400 mg/m^2 en bolus endovenós, seguit de 5-FU 600 mg/m^2 en infusió contínua endovenosa de 22 hores, dies 1 i 2, cada 14 dies, per 12 cicles

Contraindicacions especials: neuropatia perifèrica

Modificació de dosis (segons criteris toxicitat NCIC CTC versió 3):

- Parestesies temporalment doloroses o discapacitants: Oxaliplatí 75 mg/m^2
- Parestesies persistents doloroses o discapacitants: STOP oxaliplatí
- Reaccions cutànies G3-4: disminució 5FU 300 mg/m^2 bolus i 500 mg/m^2 infusió
- Altres toxicitats G3-4: disminució 5FU i oxaliplatí

Si existeix contraindicació de catèter intravenós:

CapeOX: oxaliplatí 130 mg/m^2 dia 1 i capecitabina 1000 mg/m^2 /12 hores/vo durant 14 dies, cada 21 dies, per 8 cicles

Aplicar modificacions de dosis per capecitabina (veure punt següent) o per oxapliatí (veure punt anterior).

Si existeix contraindicació a oxaliplatí:

5FU / LV en infusió contínua segons esquema **DeGramont** modificat: Àcid Folínic (AF) 400 mg/m^2 en infusió endovenosa de 2 hores, seguit de 5-FU 400 mg/m^2 en bolus endovenós, seguit de 5-FU 2400 mg/m^2 en infusió contínua endovenosa de 46 hores, cada 14 dies, per 12 cicles

Febrer 2011 Càncer colon. Adjuvència 14

Si existeix contraindicació de catèter intravenós i oxaliplatí:

Capecitabina 1250 mg/m²/12 hores/vo durant 14 dies, cada 21 dies, per 8 cicles

Interaccions:

- dicumarínics ²⁴

Consideracions de modificació de dosis:

- Insuficiència Renal ¹⁵
 - clearance de creatinina > 50 ml/min: no es modifica la dosis
 - clearance de creatinina entre 30-50 ml/min: reducció 25% de la dosis
 - clearance de creatinina < 30 ml/min: capecitabina està contraindicada

Modificació de dosis (segons criteris toxicitat NCIC CTC versió 3) ²⁵:

- Toxicitat G2 per primer cop: parar capecitabina fins a resolució a G0/1. Reiniciar amb dosis 100%
- Toxicitat G3 per primer cop o segona repetició G2: parar capecitabina fins resolució a G0/1. Reiniciar amb disminució capecitabina en un 25%
- Segona repetició G3 o tercera repetició G2 o G4 per primer cop: parar capecitabina fins a resolució a G0/1. Reiniciar amb disminució capecitabina en un 50%
- Segona repetició G4 o tercera repetició G3 o quarta repetició G2: parar capecitabina

Un cop la dosis de capectiabina s'ha disminuït, NO es tornarà a pujar.

Tots aquells pacients que compleixin criteris, a més d'explicar-los-hi les opcions de tractament estàndar, se'ls invitarà a participar en un assaig clínic.

Contraindicacions generals del tractament sistèmic adjuvant

- Grau funcional ECOG ≥ 3 o Índex de Karnofsky $\leq 60\%$
- Mala reserva medul·lar: leucòcits $\leq 3,000/\text{mm}^3$, PMN $\leq 1,500/\text{mm}^3$, plaquetes $\leq 100,000/\text{mm}^3$
- Bilirrubina ≥ 2.5 mg/dL
- Albúmina ≤ 2.5 g/dL
- Clearance de creatinina ≤ 30 ml/min
- Arteriopatia i/o cardiopatia isquèmica severes o inestables

BIBLIOGRAFIA

1. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 7:1447-56, 1989
2. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 122:321-6, 1995
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352-8, 1990
4. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 264:1444-50, 1990
5. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 345:939-44, 1995
6. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol abstr.* 982, 1998
7. Andre T, Colin P, Louvet C, et al: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 21:2896-903, 2003
8. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al: Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer* 88:1859-65, 2003
9. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343-51, 2004
10. 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* 25:5198-2204, 2007
11. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol abstr* 3500, 2004
12. Ychou M, Raoul J, Douillard J, et al: A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc Am Soc Clin Oncol abstr.* 3502, 2005
13. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al: Randomized phase III trial comparing infused irinotecan / 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *Proc Am Soc Clin Oncol abstr* 8, 2005
14. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352:2696-704, 2005
15. Food and Drug administration safety Information on Xeloda.
<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/xeloda.pdf>.
16. Ratain MJ: Dear doctor: we really are not sure what dose of capecitabine you should prescribe for your patient. *J Clin Oncol* 20:1434-5, 2002
17. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al: A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol abstr.* 3508, 2004
18. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 13:2936-43, 1995

Febrer 2011 Càncer colon. Adjuvència 17

-
19. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17:1349-55, 1999
 20. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 17:1356-63, 1999
 21. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *The Lancet* 2007; 370:2020-29. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant Therapy for completely resected Stage II Colon Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3:CD005390.
 22. 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* 22:3408-19, 2004
 23. TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition
L. H. Sobin (Editor), Ch. Wittekind (Editor)
John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2002.
 24. Saif MW: An adverse interaction between warfarin and fluoropyrimidines revisited. *Clin Colorectal Cancer* 5:175-80, 2005
 25. Xeloda. Nutley N, Roche Laboratories Inc. Revised April 2006;
www.rocheusa.com/products/xeloda/pi.html;
 26. 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*, Mar 11 2011 [epub ahead of print]
 27. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 124:1016-25, 2000
 28. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved survival with oxaliplatin, fluorouracil, an leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 27:3109-3116, 2009
 29. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III Trial Assessing Bevacizumab in Stages II and III Carcinoma of the Colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29:11-6.
 30. DeGramont A, Van Cutsem E, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *ASCO-GI 2011 (abstr 362)*
 31. R. M. Goldberg, D. J. Sargent, S. N. Thibodeau. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3508).
 32. Hershman D, Hall MJ, Wang X, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* 2006;107:2581-8.