

CÁNCER DE COLON Y RECTO

- Dra. Ana Adur
- Dra. Paula Aguerre
- Dra. Viviana Cuartero
- Dra. María Celeste Díaz
- Dr. Mariano Dioca
- Dra. Alejandra Llontop
- Dr. C. Ignacio Raffa

Indice de Temas

1. Epidemiología

2. Factores de riesgo

2.1. Factores ambientales

2.2. Factores genéticos

2.3. Enfermedad inflamatoria intestinal

3. Cuadro clínico

4. Métodos de estudio

5. Anatomía patológica

5.1. Pólipos colónicos

5.2. Clasificación de Viena para neoplasias gastrointestinales

5.3. Clasificación Histopatológica del carcinoma colorrectal

5.4. Grado Histológico

6. Estadificación

6.1. Reglas generales

6.2. Modificaciones del TNM

7. Factores pronóstico

7.1. Inestabilidad microsatelital

8. Tratamiento

8.1. Tratamiento del carcinoma de Colon

8.2 Tratamiento adyuvante en Cáncer de colon

8.3. Tratamiento del carcinoma de recto

8.4. Tratamiento del cáncer colorrectal estadio IV

9. Informe anátomo-patológico

10. Seguimiento

11. Bibliografía recomendada

1. Epidemiología

En la Argentina, según datos elaborados por SIVER / Instituto Nacional del Cáncer y en base a los datos de globocan del año 2012, el cáncer colorrectal tuvo una incidencia del 11,8% (hombres:13,2%, mujeres:10,5%) y una tasa de mortalidad de 11,2%, (hombres:11,5%, mujeres: 11%) constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos.

Se debe tener en cuenta que existen amplias variaciones geográficas (30/40 veces) en la incidencia de esta patología (Alaska 70 / 100.000 habitantes; Gambia 2 / 100.000 habitantes).

La incidencia del cáncer colorrectal aumenta a partir de los 40 años, con el pico de edad a los 65 años. Los menores de 40 años representan menos del 10% casos.

2. Factores de riesgo

Existen múltiples factores predisponentes para el desarrollo del cáncer colorrectal y los podemos dividir desde un punto de vista académico en cuatro grupos:

2.1. Factores ambientales

La incidencia de los factores ambientales más importantes se resume en la tabla 1.

Tabla 1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER COLORRECTAL

Aumentan la incidencia	Disminuyen la incidencia
Dieta hipercalórica	Consumo de vitaminas, antioxidantes
Alto consumo de carnes rojas (> asadas o fritas)	Consumo de frutas y vegetales frescos
Alto consumo de grasas saturadas	Uso regular de AINES
Exceso en el consumo de alcohol (CA recto)	Dieta rica en calcio
Tabaquismo prolongado	
Vida sedentaria	
Obesidad	

El consumo de fibras no tiene un efecto protector *per se*, según los resultados de estudios prospectivos; su efecto beneficioso sería mediante la disminución del consumo de carnes rojas o grasas.

2.3. Factores genéticos. Enfermedades hereditarias

1. Polipósis adenomatosa familiar (PAF)

Representa la causa de alrededor el 1% de los carcinomas colorrectales. La alteración genética asociada con esta enfermedad es una mutación en el

gen de la poliposis adenomatosa colónica, que se hereda en forma autosómica dominante con una penetrancia del 90%. Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de múltiples pólipos en todo el tracto gastrointestinal, con predominio en el colon, que evolucionan en un 100% de los pacientes al carcinoma invasor, cuando no se realiza la colectomía profiláctica.

Se asocia con manifestaciones extra-colónicas benignas y malignas:

Benignas: - Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina

- Osteomas mandibulares
- Dientes supernumerarios
- Quistes epidérmicos
- Adenoma de la corteza adrenal
- Tumores desmoides

Malignas: - Tumores tiroideos

- Tumores duodenales o gástricos
- Tumores del sistema nervioso central

II. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (Sind. de Lynch)

Representa la causa de aproximadamente el 3% de los carcinomas colorrectales. Enfermedad autosómica dominante con 80% de penetrancia.

Se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos colónicos, > frecuencia de cáncer en el colon derecho a una edad más temprana (media edad = 43 años). Se asocia con tumores extra-colónicos en:

- Estómago
- Intestino delgado
- Vías biliares
- Pelvis renal
- Ureter
- Vejiga
- Útero
- Ovario
- Piel

III. Cáncer colorrectal familiar

En 20 – 30% de los cánceres colorrectales existe una predisposición hereditaria sin un síndrome conocido.

Los sujetos que tienen un familiar de primer grado que ha sufrido o sufre cáncer colorrectal tienen un riesgo de 1,8 a 8 veces más elevado que el de la población general de sufrir este tipo de neoplasia maligna.

2.4. Enfermedad Inflamatoria intestinal

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa representan un riesgo aumentado de cáncer colorrectal. El riesgo en ambos casos varía en función de la antigüedad de la enfermedad, de la extensión y de la edad del diagnóstico.

3. Cuadro clínico

Los adenocarcinomas de colon y recto crecen lentamente. A menudo individuos con enfermedad asintomática tienen pérdida de sangre oculta por el tumor y el volumen de sangrado aumenta con el tamaño y el grado de ulceración de la lesión.

Los síntomas varían en cierto punto, en función de la localización y del tamaño tumoral. Debe sospecharse la existencia de cáncer de colon derecho en presencia de dolor abdominal, anemia o masa abdominal palpable en fosa ilíaca o flanco derecho, siendo menos frecuente la obstrucción, (excepto en los tumores de ciego que comprometen la válvula ileocecal), y de cáncer de colon izquierdo en presencia de dolor abdominal, obstrucción, cambio de hábito intestinal o hemorragia.

El cáncer de recto tampoco tiene sintomatología propia, y sus manifestaciones se superponen con la de otras afecciones rectales. Se debe pensar en la existencia de cáncer de recto en presencia de pérdidas anormales (sangre, moco, pus) en las deposiciones, así como de dolor tardío, tenesmo o cambio de calibre de las heces.

4. Métodos de estudio

4.1. Para diagnóstico

Ante la sospecha de un tumor colorrectal la evaluación del paciente comienza por el interrogatorio, orientado a recoger datos referidos a la sintomatología y a los antecedentes personales y familiares del paciente, seguido por un examen físico completo que no debe obviar el tacto rectal, que tiene una importancia fundamental en el diagnóstico y en el manejo de los tumores de recto medio e inferior.

Rectosigmoideoscopia (RSC): Es el primer examen recomendado para el estudio de los tumores de colon sigmoides y rectales, independientemente del resultado del tacto rectal, ya que tiene una mayor sensibilidad que la videocolonoscopia y el colon por enema para el diagnóstico de las lesiones rectales. Permite también establecer, en estos casos, la distancia desde el margen anal de una manera más precisa que la videocolonoscopia.

Videocolonoscopia (VCC): Es el siguiente examen a realizar, independientemente del resultado de la RSC. Permite realizar biopsia de lesiones sospechosas, además de la identificación y eventual resección de lesiones sincrónicas. Tiene una mayor sensibilidad que el colon por enema para la detección de lesiones pequeñas.

Colon por enema doble contraste: Permite tener un mejor conocimiento de la conformación anatómica del colon y su relación con la lesión. Lo solicitamos de rutina en los casos en que la VCC no fue completa, para descartar lesiones sincrónicas.

4.2. Para estadificación

En todo paciente a quien se diagnostica un carcinoma colorrectal se deben realizar estudios para determinar la extensión local, regional y a distancia de la enfermedad, lo que es importante para definir la estrategia terapéutica, evaluar la respuesta a los tratamientos y el pronóstico del paciente.

Tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso: Permite evaluar la presencia de invasión de órganos vecinos, de metástasis hepática y/o retroperitoneal y/o en algunos casos de carcinomatosis peritoneal. Permite también evaluar la morfología y función renal. Lo pedimos para la estadificación del cáncer de colon.

En los pacientes con carcinoma de recto, para estudiar el abdomen y la pelvis preferimos la **resonancia magnética** (de alta resolución con cortes finos de pelvis) ya que ha mostrado mayor sensibilidad y especificidad para determinar la profundidad de invasión del tumor, el compromiso ganglionar y el margen de resección circunferencial.

En pacientes con tumores tempranos (pólipos/T1), en donde existe la posibilidad de una resección transanal, y cuando no disponemos de una resonancia magnética de alta resolución, utilizamos **ecografía endorrectal** (360°).

Tomografía computada de tórax con contraste endovenoso: Lo usamos de rutina en la estadificación del cáncer de colorrectal.

Antígeno carcino embrionario (CEA): Marcador tumoral útil como factor pronóstico (preoperatorio) y para seguimiento (posoperatorio). No se utiliza para diagnóstico. Se debe realizar sistemáticamente antes de comenzar cualquier tratamiento por carcinoma colorrectal.

5. Anatomía patológica

5.1. Pólipos colónicos

El término pólipo hace referencia a cualquier sobreelevación de la mucosa colónica.

La gran mayoría de los pólipos colónicos pueden ser categorizados como inflamatorios, hamartomatosos o epiteliales. Además, los pólipos pueden originarse del tejido mesenquimático, ser proliferaciones linfoides benignas o malignas, tumores metastásicos o corresponder a una amplia variedad de sustancias no neoplásicas.

Se considera “pólipo maligno” a aquel adenoma colorrectal que contiene carcinoma invasor que se extiende a través de la muscular de la mucosa e invade la submucosa. Están excluidos de esta denominación los adenomas con carcinoma intraepitelial o intramucoso, por carecer de potencial metastásico.

Factores pronósticos independientes en pólipos de colon

- Grado histológico
- Nivel de invasión
- Estado de los márgenes de resección
- Compromiso linfático y/o venoso

Factores pronósticos adversos

- Carcinoma de alto grado
- Tumores a menos de 1 mm desde el margen de resección
- Compromiso linfático y/o venoso

Se debe consignar el tipo de pólipo (tubular, vellosa, túbulovellosa, adenoma serrado tradicional, pólipo serrado sésil, con/sin displasia, hamartomatoso o indeterminado).

Pólipos colónicos. Clasificación

- POLIPOS INFLAMATORIOS:
 - Pseudopólipo inflamatorio
 - Pólipo inflamatorio de tipo prolapso
 - Pólipo, mioglandular inflamatorio.

- POLIPOS HAMARTOMATOSOS

- Pólipo y poliposis juveniles.
- Síndrome de Peutz Jeghers.
- Síndrome de Cowden.
- Síndrome de Cronhitte –Canada.

- POLIPOS EPITELIALES
 - Pólipos hiperlásicos-pólipos serratos.
 - Adenoma convencional.
 - Poliposis Adenomatosa familiar (FAP).
 - Pólipo epitelial maligno.

- POLIPOS LINFOIDES
- POLIPOS MESENQUIMATICOS

Es de suma importancia en la actualidad remarcar los nuevos conceptos en pólipos hiperplásicos, dado que son los pólipos más comunes y durante muchos años se tuvo el concepto de que no tenían potencial maligno. A la luz de los nuevos conocimientos en las vías moleculares de la carcinogénesis, se ha observado que algunos tipos de pólipos hiperplásicos pueden progresar a carcinoma a través de la vía carcinogénica denominada “Aserrada”.

Clasificación de los pólipos aserrados

I) Pólipos aserrados no displásicos.

A) Arquitectura normal, proliferación normal.

1) Pólipo hiperplásico microvesicular.

- 2) Pólipo hiperplásico de células globet.
- 3) Pólipo hiperplásico pobre en mucina.
- B) Arquitectura anormal, proliferación anormal.
 - 1) Pólipo aserrado sésil

II) Pólipos aserrados displásicos.

- A) Pólipo aserrado con displasia (pólipo mixto).
- B) Pólipo aserrado tradicional.
- C) Adenoma tradicional con arquitectura aserrada.

III) Inclasificables.

Feature	Nondysplastic Serrated Polyps				Dysplastic Serrated Polyps	
	Microvesicular	Goblet Cell	Mucin-Poor	Sessile Serrated Adenoma/ Polyp	Sessile Serrated Adenoma/Polyp with Dysplasia	Traditional Serrated Adenoma
Size	<0.5 cm	<0.5 cm	<0.5 cm	>0.5 cm	>0.5 cm	>0.5 cm
Location	↑ left colon	↑ left colon	↑ left colon	↑ right colon	↑ right colon	↑ left colon
Sessile	+	+	+	++	±	±
Pedunculated	-	-	-	±	±	++
Eosinophilic cells	-	-	-	± (focal)	+	++
Abnormal crypt architecture	-	-	-	++	++	+
Basal crypt serration	-	-	-	++	++	±
Surface maturation	+	+	-	±	-	-
Dystrophic goblet cells	±	-	±	++	++	-
Goblet cells	+	++	-	+	+	+
Mucin rich	++	-	±	+	+	-
Neuroendocrine cells	++	++	++	±	±	±

Feature	Nondysplastic Serrated Polyps				Dysplastic Serrated Polyps	
	Microvesicular	Goblet Cell	Mucin-Poor	Sessile Serrated Adenoma/ Polyp	Sessile Serrated Adenoma/Polyp with Dysplasia	Traditional Serrated Adenoma
Upper crypt proliferation	Absent	Absent	Low	Present	Present	Variable
BRAF mutation	High	Low	High	High	High	Low
KRAS mutation	Rare	High	Rare	Low	Moderate	Low
Hypermethylation	Moderate	Low	Moderate	High	High	Moderate
Microsatellite instability	Absent	Absent	Absent	Rare	Low	Rare

5.2 Clasificación de Viena de neoplasias gastrointestinales

La discrepancia entre patólogos japoneses y occidentales en el diagnóstico de adenoma/displasia versus carcinoma en neoplasias gastrointestinales motivó la creación de una clasificación de consenso para la evaluación de estas lesiones. La diferencia más importante se da con respecto al término “carcinoma”, que para los japoneses se define únicamente por cambios citológicos característicos, pero no por invasión de la lámina propia, como en occidente.

En el consenso se crearon cinco categorías de lesiones, aplicables a todo el tracto gastrointestinal. Puede utilizarse tanto para biopsias como para especímenes de resección quirúrgica. Además, estas categorías reflejan diferencias en el comportamiento biológico esperado de las lesiones, por lo cual también tienen importancia para el médico clínico.

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE VIENA DE NEOPLASIA EPITELIAL GASTROINTESTINAL

Categoría 1	Negativo para neoplasia/displasia
Categoría 2	Indefinido para neoplasia/displasia
Categoría 3	Neoplasia no invasora de bajo grado (adenoma/displasia de bajo grado)

Categoría 4	Neoplasia de alto grado no invasora
	<ul style="list-style-type: none">• 4.1 Adenoma/displasia de alto grado
	<ul style="list-style-type: none">• 4.2 Carcinoma no invasor (carcinoma <i>in situ</i>)
	<ul style="list-style-type: none">• 4.3 Sospecha de carcinoma invasor
Categoría 5	Neoplasia invasora
	<ul style="list-style-type: none">• 5.1 Carcinoma intramucoso
	<ul style="list-style-type: none">• 5.2 Carcinoma submucoso o con mayor invasión

Carcinoma colorrectal (CCR)

Actualmente se cree que pueden distinguirse cuatro grupos distintos de carcinoma colorrectal (CCR), con diferentes caracteres clínico-patológicos, moleculares, pronósticos, y de respuesta a la terapia, basándose en la patología molecular y otras características. Hay dos anomalías moleculares claves: la inestabilidad genética -tipo MSS (o “microsatellite stable”) o MSI (o “microsatellite instability”) y la metilación del DNA (CIMP: “CpG island methylation phenotype”), alteraciones tempranas y básicas que inician vías tumorigénicas independientes.

Vía Molecular	Fenotipo Clínico	Histología	Genética
Inestabilidad cromosómica (CIN)	Poliposis adenomatosa familiar	Innumerables adenomas tubulares, planos y cripticos	Inactivación <i>germinal</i> de APC
Inestabilidad Microsatelital (MSI)	Cáncer colorrectal hereditario no - poliposis	Carcinomas mucinosos y poco diferenciados; infiltrado inflamatorio (reacción simil - Crohn)	Inactivación <i>germinal</i> de hMLH1 o hMSH2

Vía Molecular	Fenotipo Clínico	Histología	Genética
Inestabilidad cromosómica (CIN)	Predominio Cáncer lado izquierdo	Adenomas tubulares, vellosos, T-V ADK semidifereenciados	Inactivación somática de APC, p53
Inestabilidad Microsatelital (MSI)	Predominio Cáncer lado derecho	Adenomas serrados sésiles Pólipos hiperplásicos grandes (:1cm) Pólipos mixtos (H-A) Carcinomas mucinosos	Hipermetilación, MSI por inactivación somática de enzimas de reparación de ADN

5.3. Clasificación Histopatológica del carcinoma colorrectal

- Adenocarcinoma
- Adenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma medular
- Carcinoma micropapilar
- Carcinoma aserrado
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas
- Carcinoma escamoso
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma indiferenciado

Notas

* Por convención, los carcinomas de células en anillo de sello y los carcinomas neuroendócrinos de células pequeñas son de alto grado histológico y presentan un pronóstico adverso, independientemente del estadio.

* El carcinoma medular es un tipo especial de carcinoma fuertemente asociado a altos niveles de inestabilidad microsatelital(MSI-H), indicativo de defectos en la función reparativa normal del ADN. El carcinoma medular puede ocurrir tanto esporádicamente como en asociación con el síndrome de Lynch. Se caracteriza por un crecimiento sólido, en patrón organoide, en

nidos o trabéculas, sin evidencia inmunohistoquímica de diferenciación neuroendócrina. Los carcinomas medulares también se caracterizan por sus numerosos linfocitos intratumorales y tienen mejor pronóstico.

*El carcinoma micropapilar se caracteriza por clusters pequeños, de células tumorales en espacios conformando pseudopapilas, y frecuentemente se asocia con el adenocarcinoma. Está fuertemente asociado con invasión linfovascular y metástasis ganglionares.

* La característica que define al adenocarcinoma colorrectal es la invasión a través de la muscular de la mucosa hasta la submucosa.

* La mayoría de los adenocarcinomas colorrectales son formadores de glándulas, con variabilidad en el tamaño y la configuración de las estructuras glandulares.

* Las características macroscópicas de los tumores están influenciadas por la etapa de la historia natural en que es diagnosticada la enfermedad.

Los carcinomas pueden ser:

- **exofíticos**, con un crecimiento intraluminal predominante
- **exofítico/ulcerado**, con un crecimiento predominantemente intramural
- **infiltrativo difuso (linitis plástica)**, con un crecimiento endofítico o
- **anular**, con un compromiso circunferencial de la pared colorrectal y disminución de la luz.

La combinación entre estos diferentes tipos macroscópicos es común.

5.4. Grado Histológico

Existe una gran variabilidad inter observador, a pesar de lo cual el grado histológico es un factor pronóstico estadio independiente en análisis multivariados.

La AJCC (American Joint Committee on Cancer) ha especificado el uso de un sistema de 4 grados para el CCR para la 8va edición del manual TNM. Los patólogos deben usar el sistema de 4 grados como esquema de gradación para evitar errores en el registro de datos.

Grade 1 Bien diferenciado (>95% formación de glándulas)

Grade 2 Moderadamente diferenciado (50-95% formación de glándulas)

Grade 3 Pobremente diferenciado (<50% de formación de glándulas)

Grade 4 Indiferenciado (no hay formación de glándulas o mucina; tampoco diferenciación escamosa o neuroendócrina)

6. Estadificación

6.1. Reglas generales

La clasificación TNM de la Unión Internacional contra el cáncer (UICC), se basa en la invasión tumoral en la pared intestinal (T), el compromiso de los ganglios regionales (N) y en la presencia o no de metástasis a distancia (M). Esta clasificación se utiliza tanto para la estadificación clínica como para la

patológica (pTNM) (tabla 3). Se excluyen de esta clasificación a los sarcomas, linfomas y tumores carcinoides del colon, recto o apéndice.

Las divisiones anatómicas del colon y recto para la clasificación anatómo-patológica son las siguientes:

- Apéndice
- Ciego
- Colon ascendente
- Angulo hepático
- Colon transverso
- Angulo esplénico
- Colon descendente
- Colon sigmoides
- Unión rectosigmoidea
- Recto

La localización de los ganglios regionales para los carcinomas colorrectales es la siguiente:

- 1) A lo largo de los vasos principales que irrigan el colon y recto.
- 2) A lo largo de las arcadas vasculares de la arteria marginal.
- 3) Adyacentes al colon y al recto, a lo largo del borde mesocólico.

De acuerdo al consenso del Colegio Americano de Patólogos (CAP), se recomienda el examen de un mínimo de entre 12 y 15 ganglios linfáticos con la pieza resecada. Esto disminuye el riesgo de una sub-estadificación de los pacientes.

Por metástasis se incluyen ganglios extra-abdominales, adenopatías yuxta-regionales, implantes peritoneales, hepáticos, pulmonares, óseos.

Las metástasis más frecuentes del cáncer colorrectal se localizan en hígado, pulmón y cerebro.

El CAP recomienda la utilización del TNM, pero no excluye otras clasificaciones.

El ítem “T” se refiere al tumor primario; “pTNM” significa “clasificación patológica del TNM” mientras que “cTNM” significa “estadificación clínica del TNM”.

El sufijo “m” indica tumor múltiple en un mismo sitio (ej: pT_mNM).

El sufijo “y” se aplica a aquellos casos en que la clasificación sigue a quimio o radioterapia (ej: ypTNM o ycTNM).

El prefijo “r” indica tumor recurrente, luego de un período libre de enfermedad (ej: rTNM).

El tumor remanente en un paciente luego de una terapia con intención curativa se denomina con el sistema R.

- R0: sin tumor residual
- R1: tumor residual microscópico
- R2: tumor residual macroscópico

El sufijo “is” se utiliza para aquellos casos con carcinoma *in situ* (pTis), ya sea confinados dentro de la membrana basal (carcinoma intraepitelial, sinónimo de displasia de alto grado) o que invade la lámina propia arriba pero no a través de la muscular de la mucosa (carcinoma intramucoso). Los patólogos occidentales denominan al carcinoma intramucoso “displasia de alto grado”, por carecer de potencial metastático al no tener linfáticos el epitelio colónico. Los japoneses lo consideran pTis.

6.2. Modificaciones del TNM

Las principales modificaciones de la 8va edición (**tabla 3**) del TNM con respecto a la edición anterior fueron:

- Se invirtió la subdivisión de las lesiones T4.
- Se considera N1c a aquellos casos sin metástasis nodales regionales pero con depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejido pericólico o perirrectal no peritonealizado.
- El estadio N1 se subdivide en N1a, N1b y N1c y el N2 en N2a y N2b.
- M1 fue subdividido en M1a, para un único sitio metastático M1b, para casos con múltiples sitios metastáticos y M1c

Tabla 3. Carcinoma de Colorrectal: Clasificación TNM (8^{ta} ed.)

Tumor primario (T)	
TX	no puede evaluarse
T0	sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ, carcinoma intramucoso
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia
T3	El tumor infiltra el tejido pericorrectal
T4a	El tumor penetra el peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o está adherido a otros órganos
Ganglios linfáticos regionales (N)	
pNx	no puede evaluarse
pN0	sin metástasis en ganglios regionales
pN1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional
pN1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
pN1c	depósito/s tumoral/es en la subserosa, o tejidos pericolónicos o perirrectales no peritonealizados sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
pN2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
pN2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	

pMx	No aplicable
pM1	Metástasis a distancia (especificar sitios)
pM1a	Metástasis a un único sitio u órgano sin metástasis peritoneales
pM1b	Metástasis a dos o más sitios u órganos sin metástasis peritoneales
pM1c	Metástasis al peritoneo solo o con metástasis a otros sitios u órganos.

Estadios

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1, T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Estadio IIIB	T3, T4a	N1/N1c	M0
	T2, T3	N2a	M0

	T1, T2	N2b	M0
Estadio IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

7. Factores pronóstico

La estadificación TNM actual considera factores pronósticos sitio-específicos a los siguientes ítems, los cuales no se requieren para estadificación pero que tienen importancia clínica:

- CEA (preoperatorio y pretratamiento, expresado en ng/mL)
- Depósitos tumorales
- Margen circunferencial
- Invasión perineural
- Inestabilidad microsatelital
- Grado de regresión tumoral
- Gen K-RAS
- Pérdida del 18q

7.1. Inestabilidad microsatelital (IMS)

Durante la última década el CCR ha sido dividido en dos grandes grupos:

1) Inestabilidad cromosómica (Vía CIN)

Es el 80 al 85% de todos los CCR.

Producido por pérdida de los genes supresores de tumores y activación de oncogenes.

Pérdidas alélicas, pérdida de la heterocigosidad, amplificaciones cromosómicas, translocaciones, etc.

Los genes involucrados son el gen APC, K-Ras, DCC y p53.

2) Inestabilidad genómica (Inestabilidad microsatelital, IMS)

Resulta de la pérdida de actividad de los genes que reparan el DNA (Mismatch repair genes-MMR): MLH1, MSH2 (son el 80% de los casos); MSH6 (10%); PMS2 (2-3%). (Desai et al 2008).

En nuestro instituto realizamos mediante técnicas de IHQ la determinación de las proteínas de reparación del DNA: MLH1, PMS2, MSH6, MSH2, y realizamos el Score de Inestabilidad microsatelital. (ver capítulo de biología molecular).

8. Tratamiento

El tratamiento más importante con intención curativa, para el control loco-regional del carcinoma colorrectal es la cirugía, complementado con la radioterapia y/o quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante en muchos casos, de acuerdo a la localización y extensión de la enfermedad.

La cirugía con intención curativa consiste en la exéresis del tumor con márgenes oncológicos de seguridad, y de los ganglios linfáticos regionales correspondientes a la zona del tumor.

El tratamiento paliativo se realiza en general, para el control de las complicaciones, siendo las más frecuentes la oclusión y el sangrado.

Debemos remarcar la importancia del enfoque multidisciplinario, en el tratamiento de los pacientes oncológicos.

Para decidir el tipo de cirugía a realizar, se deberán considerar, además del estatus oncológico otros factores, siendo los más importantes:

- La condición física y nutricional del paciente.

- Las condiciones locales de los cabos a anastomosar (vascularización de éstos, estructura de la pared colónica, tensión a la que quede la anastomosis).
- Localización de la anastomosis.

Dividimos las pautas de tratamiento de los carcinomas colónicos de los rectales, debido a que existen diferencias importantes en la estrategia terapéutica.

8.1. Tratamiento del carcinoma de Colon

Se considera una resección oncológica estándar, aquella que tiene como mínimo, un margen de tejido sano, desde los bordes del tumor, hacia proximal como distal de por lo menos 5 cm, tanto para la pared colónica como para su meso. Esta resección, para tener una intención curativa se debe realizar con un margen circunferencial negativo.

Los pacientes con sospecha preoperatoria de invasión de órganos vecinos deben ser evaluados para neoadyuvancia. Se realizará resección en bloque, como única forma de conservar una intención curativa, cuando se constate dicha invasión durante la cirugía.

TIPOS DE CIRUGÍA DE ACUERDO A LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN EL COLON

Ubicación de los Tumores

Ciego, colon ascendente y ángulo hepático del colon:

Hemicolectomía derecha: Exéresis de última porción de íleon, ciego, colon ascendente, ángulo hepático y parte del colon transversal con resección del meso correspondiente, ligando los vasos (arteria y vena) ileocólicos, cólicos derechos y ramas derechas de los cólicos medios. Reconstrucción del tránsito mediante anastomosis íleo-transversal.

Colon transversal y ángulo esplénico del colon:

Hemicolectomía derecha ampliada. Exéresis de la última porción del íleon, colon ascendente, colon transversal y ángulo esplénico con su meso correspondiente con ligadura de los vasos ileocólicos, cólicos derechos y cólica media en su origen. Reconstrucción del tránsito mediante anastomosis íleo-colónica. La **Colectomía segmentaria** con la resección del meso correspondiente, siempre y cuando se respeten los márgenes de 5 cm es también una opción oncológica válida.

Colon descendente ⇒ Hemicolectomía izquierda:

Exéresis del tercio distal del colon transversal, ángulo esplénico, colon descendente y parte proximal del colon sigmoideal con su meso correspondiente con ligadura de la arteria mesentérica inferior en su origen. Reconstrucción del tránsito mediante anastomosis colo-colónica.

Colon sigmoide ⇒ Resección segmentaria de colon sigmoideal o

Resección anterior (incluye 1/3 superior del recto) con su meso, con

ligadura arterial a nivel de la mesentérica inferior. Reconstrucción del tránsito mediante anastomosis colo-rectal.

Hay que considerar la cirugía laparoscópica como una opción en el tratamiento quirúrgico del cáncer de colon en pacientes con tumores que no son localmente avanzados, en ausencia de obstrucción y perforación colónica y cuando el cirujano tiene experiencia en esta vía de abordaje.

8.2 Tratamiento adyuvante en Cáncer de colon

La evaluación del riesgo propio de cada paciente, así como sus comorbilidades son importantes a la hora de ofrecer un tratamiento adyuvante. No debemos perder de vista que el beneficio absoluto en términos de reducción del riesgo de muerte es del 3-5 % en EII con 5-FU y del 10-15 % en EIII con flupirimidinas solamente con un agregado del 3-5 % con el agregado de oxaliplatino.

La adyuvancia está recomendada para EIII y para EII de “alto riesgo”.

En general los estadios II son considerados de alto riesgo si presentan al menos una de las siguientes características:

- menos de 12 ganglios resecados,
- tumores pobremente diferenciados
- invasión perineural
- invasión linfática
- invasión vascular
- tumores que se presentan con obstrucción o perforación

- estadio pT4
- Áreas de “tumor Budding” es tenido en cuenta, aunque aún no es un factor de riesgo validado aún.

En este grupo de pacientes la determinación de inestabilidad microsatelital (MSI/MMR) positivo en términos de pronóstico, podría ser útil en un pequeño subset de pacientes (10-15%), los cuales son de buen riesgo y probablemente no se beneficiarán de realizar quimioterapia. El rol de MSI/MMR en EIII no está claro con lo cual no debería realizarse en forma rutinaria.

Para estadio II con factores de riesgos o III se indica esquema FOLFOX que demostró beneficio en estudio MOSAIC, con reducción en el riesgo de recurrencia de 23 % comparado con FU/LV. Un análisis de subset de pacientes del MOSAIC demostró que los pacientes mayores de 70 años podrían no beneficiarse del agregado de oxaliplatino.

El estudio internacional XELOXA fase III comparó seguridad y eficacia entre XELOX y FU/LV en bolo, demostró buena tolerancia y superioridad en el primer esquema.

En pacientes añosos o con comorbilidades que no califican para recibir esquemas basados en oxaliplatino puede indicarse monoterapia con fluoropirimidinas orales (estudio X-ACT).

Finalmente, el tratamiento adyuvante que se ofrecerá a cada paciente resultará de un análisis cuidadoso de los factores de riesgo relacionados y no relacionados con la malignidad, edad y comorbilidades asociadas.

En base a estudios publicados recientemente en relación a duración de tratamiento de adyuvancia aun consideramos 6 meses como el tratamiento optimo, aunque en un grupo de pacientes bien seleccionados de buen riesgo (PT3N1) la duración podría ser de 3 meses.

8.3. Tratamiento del carcinoma de recto

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES RECTALES

Resección local: Exéresis del tumor por vía trans-anal (endorrectal), resecaando la totalidad de la pared del recto con margen de tejido sano.

Resección anterior con anastomosis colo-rectal (operación de Dixon): Resección del colon sigmoide y de parte del recto con su meso correspondiente. Reconstrucción del tránsito por anastomosis colo-rectal con sutura mecánica.

Proctectomía total con anastomosis colo-anal: Resección del colon sigmoide, de la totalidad del recto y de la mucosa del canal anal por encima de la linea pectinea con escisión total del mesorrecto. La reconstrucción del tránsito se realiza por anastomosis colo-anal por vía endoanal. Se prefiere

la realización de un reservorio colónico, porque mejora la continencia en el posoperatorio mediato.

Amputación abdomino-perineal (Operación de Miles): Exéresis del colon sigmoide, de la totalidad del recto y del canal anal, y de la grasa isquirrectal con colostomía ilíaca terminal con escisión total del mesorrecto. El tratamiento de la herida perineal puede ser efectuado mediante cierre por primera o pack perineal en caso de necesidad.

* **ESCISIÓN DEL MESORRECTO**

Implica la disección cortante por un plano avascular por fuera de la grasa perirrectal, respetando la fascia propia del mesorrecto.

En los tumores ubicados en el tercio superior del recto, se debe reseca el mesorrecto (y la pared rectal) hasta 5 cm por debajo del borde inferior del tumor. En los tumores del recto medio e inferior, se debe realizar la escisión total del mesorrecto (hasta el plano de los músculos elevadores del ano).

TRATAMIENTO DE ACUERDO AL ESTADIO EN CÁNCER DE RECTO

En los pacientes con cáncer de recto, se debe realizar un estadificación loco-regional clínica e imagenológica, antes de determinar la conducta terapéutica.

Los pacientes con cáncer de recto **estadio I**, que reúnen las siguientes características deben ser evaluados para **resección local**:

- T1
- N0
- < 3 cm de diámetro
- Compromiso del tercio superficial de la submucosa (Sm 1) *
- Móviles
- Bien diferenciados
- Sin invasión vásculo-linfática
- Ubicados en el recto inferior (hasta 7 cm del margen anal)
- < 40 % de la circunferencia rectal
- Posibilidad de seguimiento estricto

* No existe consenso si los tumores que comprometen el tercio medio de la submucosa (Sm 2), deben ser incluidos para resección local.

Pacientes con **estadio I**, que **no son candidatos para resección local**, se realiza **resección rectal**.

Los pacientes que por el examen clínico y los estudios por imágenes son estadificados como **estadios II, III o localmente irresecables**, y todos los pacientes que por altura tumoral tienen **indicación de operación de Miles** realizan neoadyuvancia con radioterapia-quimioterapia concurrentes, seguido de **resección rectal** (en los tumores resecables) entre 8 y 12 semanas después de terminado el tratamiento neoadyuvante.

En aquellos pacientes de alto riesgo (T3/4-N2) consideramos realizar quimioterapia de inducción con esquema CAPOX previa discusión en nuestro comité multidisciplinario.

El tipo de cirugía a realizar depende principalmente de la distancia desde el margen anal al borde inferior de la lesión, de la invasión o no del esfínter anal y de la continencia esfinteriana preoperatoria. Un margen sano de 1 cm de pared rectal se considera suficiente para la mayoría de los tumores ubicado en el recto inferior en los que se realiza escisión total del mesorrecto.

La decisión de realizar quimioterapia adyuvante en cáncer de recto es compleja debido a la carencia de ensayos prospectivos randomizados. El estudio de la EORTC 22921 demostró ventaja en supervivencia libre de recidiva a favor de quimioterapia adyuvante con 5FU/LV solo en aquellos pacientes que habían obtenido respuesta patológica con quimiorradioterapia neoadyuvante. La decisión de adyuvancia por lo tanto, debe ser tomada en forma conjunta considerando estadio inicial, tiempo transcurrido desde la cirugía, morbilidad post-operatoria y explicando al paciente riesgos y beneficios

8.4. Tratamiento del cáncer colorrectal estadio IV

Para determinar la estrategia adecuada en el tratamiento del CCR metastásico (CCRm) lo aconsejable es definirla en el contexto de un grupo multidisciplinario y tener en cuenta diferentes factores relevantes como:

- características propias del tumor (localización, *status* de RAS y dMMR/MSI) y presentación clínica de la enfermedad;
- factores relacionados con el paciente (edad, performance status, comorbilidades y expectativa de vida);
- factores relacionados con el tratamiento (objetivo del tratamiento, perfil de toxicidad, calidad de vida y factores socio-económicos)

En base a lo dicho, para la elección de una primera línea de tratamiento en CCRm, uno de los factores más importantes es definir si el paciente es apto o no a recibir un tratamiento de quimioterapia intenso y el objetivo de tratamiento:

- 1- reducción de tamaño para convertir enfermedad irresecable en resecable;
- 2- control rápido de los síntomas, aunque la enfermedad no sea potencialmente resecable;
- 3- control de la enfermedad sin tratamiento intenso.

Primera línea de tratamiento

1-Reducción de tamaño para convertir enfermedad irresecable en resecable

En este grupo, la inducción, es el tratamiento sistémico de elección. Nuestra recomendación, en base a los datos de estudios randomizados, es el uso de terapias target (bevacizumab/antiEGFR) en combinación con agentes citostáticos (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX). Entre los tratamientos disponibles, FOLFOXIRI con o sin bevacizumab, puede ser una opción para todos los subgrupos moleculares en pacientes seleccionados, sobre todo en pacientes BRAF mutados, a partir de los datos del estudio TRIBE.

Sin embargo, hasta el momento y en base a los últimos estudios randomizados (CALGB 80405 Y FIRE-3), no hay conclusión definitiva acerca de qué régimen debería ser utilizado en este grupo de pacientes. Aunque se debe tener presente que, de acuerdo con las comparaciones cruzadas en la población de pacientes con RAS extendido WT y al análisis planificado en el AIO/FiRE3, las terapias anti EGFR podrían tener mayor beneficio en términos de reducción tumoral y eventual cirugía de rescate.

2- Control rápido de los síntomas aunque la enfermedad no sea potencialmente resecable

Se sugiere tratamiento con doblete con el agregado de terapia target, en base a status de RAS y localización del tumor. En el subgrupo de pacientes con estudio RAS extendido WT la terapia con FOLFOX O FOLFIRI y el agregado de una terapia anti EGFR debería considerarse en los tumores localizados en el lado izquierdo, como primera opción, a diferencia del lado derecho, donde los anti angiogénicos demostraron tener mayor beneficio

Asimismo, los pacientes que han respondido favorablemente a la terapia inicial deberán ser reconsiderados en comité multidisciplinario para reevaluar sus posibilidades quirúrgicas.

En aquellos casos que se consideren definitivamente inoperables se podría proponer tratamiento de mantenimiento en base a los últimos ensayos prospectivos y randomizados.

3-Control de enfermedad sin tratamiento intenso

El tratamiento tiene como objetivo la prevención de la progresión tumoral y la prolongación de la sobrevida con la mínima toxicidad por lo que se sugiere tratamiento en base a fluoropirimidinas (FU/LU, Capecitabine) y evaluar el uso de agentes biológicos como bevacizumab. Si el performance status del paciente lo permite, podría considerarse oxaliplatino o irinotecan, con o sin el agregado de terapias target.

Localización de tumor primario

En lo que respecta a la localización del tumor primario, los estudios evidencian que, la lateralidad, tiene un valor pronóstico y predictivo en primera línea de tratamiento en relación con el uso de los anti EGFR. Esto fue evaluado en varios estudios, siendo uno de los más importantes el CALGB/SWOG 80405 que demostró que los pacientes con tumores RAS *wild type* localizados en colon derecho (ciego -ángulo hepático) tenían una sobrevida global más prolongada si se trataban con bevacizumab en lugar de cetuximab, a diferencia de los tumores localizados en colon izquierdo

RAS *wild type* que presentaban mejor sobrevida cuando se trataban en una primera instancia con anti EGFR.

Terapia de mantenimiento

El uso de la terapia de mantenimiento después de una primera línea es una estrategia de tratamiento que cada día gana más espacio. Consiste en una primera etapa de quimioterapia intensa con respuesta /estabilidad de enfermedad seguida de una etapa de tratamiento menos intenso que se continua hasta la progresión.

Los estudios que avalan realizar dicha estrategia son, el CAIRO 3 que evaluó bevacizumab y el PANAMA trial con panitumumab más fluropirimidinas (capecitabina/5-fluoropirimida) demostrando beneficio significativo en SLP.

En el estudio MACRO 2 se evaluó cetuximab más quimioterapia versus cetuximab solo mantenimiento, demostrando que no hubo diferencia en SLP al suspender quimioterapia, con el beneficio de una menor toxicidad.

Segunda línea de tratamiento y líneas subsiguientes

En esta instancia, la elección del esquema se debe basar en factores relacionados con el tumor, con el paciente y con los esquemas utilizados con anterioridad, combinando drogas citostáticas y agentes biológicos que no fueron utilizados previamente.

Con respecto a la segunda línea de tratamiento, disponemos de las siguientes opciones:

- reinducción con bevacizumab según lo demostrado en el estudio TLM,

- combinar FOLFIRI con ramucirumab en base al estudio RAISE,
- en pacientes RAS *wild type*, utilizar un anti-EGFR en combinación con citostáticos o como monoterapia, en pacientes RAS *wild type*, si no fue indicado en primera línea. Cabe resaltar que no hay datos que avalen el *switch* entre cetuximab y panitumumab, ante el fallo de una de las drogas,
- en caso de presentar dMMR/MSI-H, se puede indicar inmunoterapia: pembrolizumab (estudio KEYNOTE-164) o nivolumab con o sin ipilimumab (de acuerdo a la fragilidad del paciente, según el estudio CheckMate-142)

Líneas subsiguientes: las opciones de tratamiento quedan supeditadas a las drogas utilizadas con anterioridad. Se puede tener en cuenta la utilización de

- Anti-EGFR como monoterapia o combinado con irinotecan
- Regorafenib (estudios CORRECT, CONCUR) y/o triflurodina-tipiracilo (estudio RECURSE) en pacientes con buen performance status y progresados a oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, anti-EGFR
- Inmunoterapia en pacientes dMMR/MSI-H.

Considerando el número limitado de terapias eficaces, existe la posibilidad de un re-tratamiento con drogas utilizadas previamente, en casos puntuales y por decisión de un comité multidisciplinario.

9. Informe anátomo-patológico

Un informe anatomopatológico de una pieza quirúrgica de carcinoma colorrectal debe contar con los siguientes ítems:

- Procedimiento
 - Sitio tumoral: el cirujano debe aportar información de estudios imagenológicos y endoscópicos para una correcta evaluación de la pieza. Los tumores ubicados en dos subsitios anatómicos se registran como ubicados en aquel sitio con mayor compromiso tumoral.
 - Tamaño tumoral (cm).
 - Perforación tumoral macroscópica.
 - Tipo de resección mesorrectal:
 - Completa
 - Casi completa
 - Incompleta
 - Tipo histológico
 - Grado histológico
 - Extensión tumoral
 - Márgenes
 - Respuesta al tratamiento
 - Invasión linfovascular y perineural.
 - Extensión extramural discontinua: nódulos tumorales irregulares en el tejido adiposo pericorrectal sin evidencia de ganglio linfático residual.
 - Tumor Budding
- + ____ Número de clusters en 1 “hotspot” (especificar el número total en un area=0.785 mm²)

- + ___ Score bajo (0-4)
- + ___ score intermedio (5-9)
- + ___ Score alto (10 or more)
- Tipo de pólipos preexistentes en el sitio del carcinoma.
- Estadificación TNM
- Hallazgos histopatológicos adicionales: adenoma, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, displasia, etc.
- Estudios auxiliares: gen k-ras, detección de anticuerpos en inestabilidad microsatelital (MLH1, MSH2, MSH6, etc.)

Notas aclaratorias del informe anátomo-patológico

- Perforación tumoral (macroscópica): ocurre entre el 2,6 y 9% de los casos. Este evento debe consignarse dado que su presencia conlleva mal pronóstico.
- Examen macroscópico del mesorrecto: la importancia de la evaluación mesorrectal radica en que la escisión total mesorrectal implica una importante disminución en las tasas de recurrencia local, incrementando la sobrevida a los 5 años desde 48% hasta 68%.
- Márgenes quirúrgicos: el margen radial debe considerarse en los sectores carentes de peritoneo o incompletamente cubiertos por peritoneo. Es la menor distancia desde el punto de máxima penetración tumoral hasta el perímetro del tejido adventicial extirpado. Un margen radial comprometido incrementa el riesgo de recurrencia de 3 a 5 veces, duplicando además el riesgo de muerte por enfermedad. Se lo considera negativo cuando el tumor se halla a más de 1 mm de la superficie no peritonealizada y positivo

cuando está a 1 mm o menos. En los casos de segmentos intestinales completamente cubiertos por peritoneo, el único margen circunferencial relevante es el mesenterio. Para su estudio, debe pintarse la superficie externa con tinta china y posteriormente se procede al corte seriado y paralelo en secciones transversales.

- Respuesta a terapia adyuvante: la erradicación completa del tumor post quimiorradioterapia se asocia a mejor pronóstico y debe realizarse únicamente en el sitio del tumor primario. En estos casos (remisión tumoral completa) es necesario que el cirujano indique el sitio exacto donde se hallaba el tumor para su correcto muestreo. Se cuantifica con una escala de cuatro grados (Ryan).

Esquema de Ryan modificado Score de regresión tumoral para regresión tumoral

No hay células tumorales viables 0
(respuesta completa)

Células aisladas o aislados grupos 1
de células aisladas

Cancer residual con evidencia de 2
regresión tumoral, pero más que
aisladas células o aislados grupos de
células (respuesta parcial)

Extenso cancer residual sin 3
evidencia de regresión tumoral
(pobre o sin respuesta)

- Los lagos de mucina acelulares se consideran respuesta completa.
- Invasión vásculo-linfática y perineural: son factores independientes de mal pronóstico por lo que deben consignarse.
- Extensión extramural discontinua (depósitos tumorales): Los depósitos peritumorales o nódulos satélites son depósitos irregulares en la grasa perirrectal o pericolónica pero dentro del territorio del drenaje linfático del carcinoma primario. No deben contarse como ganglios reemplazados por tumor. Estos últimos se los reconoce por su contorno redondeado.

10) Seguimiento

Lo más importante para el seguimiento de los pacientes que fueron tratados con intención curativa es:

- * El interrogatorio
- * El examen físico con tacto rectal
- * CEA

El esquema de seguimiento postcirugía es el siguiente:

- 1^{er} año: Cada 3 meses
- 2^{do} año: Cada 4 meses
- 3^{er} y 4to año: Cada 6 meses
- Posteriormente: Una vez por año.

A esto se agrega:

- Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis una vez por año.
- VCC a los 3 años después de la cirugía y posteriormente cada 5 años, si son normales. (sí el paciente no tenía VCC completa previa a la cirugía se realizará a los 3 meses postcirugía).

11. Bibliografía recomendada

- 1) SIVER/INC– Ministerio de Salud de la Nación, en base a registros de mortalidad de la DEIS. Argentina, 2014
- 2) Battersby NJ, How P, Moran B, et al.; MERCURY II Study Group. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann Surg.* 2015 Mar 27.
- 3) Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33.
- 4) van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82.
- 5) Holm T, Ljung A, Häggmark T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):232-8.
- 6) Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 1670-1676.
- 7) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2335–2342.

- 8) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2013; 14: 29–37.
- 9) Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin based regimen. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3499-3506.
- 10) Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381: 303-312.
- 11) Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705.
- 12) Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306(FIRE3). *J Clin Oncol* 2013; 31 (supl; abstr LBA3506).
- 13) Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.

- 14) Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465-1471.
- 15) Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2696-2704.
- 16) Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct;69(10):613-6.
- 17) Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet*. 1986 Nov 1;2(8514):996-9.
- 18) *Journal of Clinical Oncology*, 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium (January 24 - 26, 2013). Vol 31, No 4_suppl (February 1 Supplement), 2013: 336 © 2013 American Society of Clinical Oncology
- 19) Heinemann V, Modest D, Fischer von Weikersthal L et al. Independent radiological evaluation of objective response early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306). *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 2): ii117.
- 20) CAP Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Protocol posting date. June 2017
- 21) Odze and Goldblum *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 3E (2015)]