

Cáncer colorrectal – diagnóstico y tratamiento: revisión bibliográfica

Colorectal cancer – diagnosis and treatment: literature review

FD Arias R.¹, DA Armijos Q.¹, FA Risueño V.², ME Ayala P.¹, YP Aldaz V.¹, NE Morales R.², CD Lagla², SV Toro A.¹

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de las Américas, Quito Ecuador.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third most prevalent cancer worldwide. Although improvements in detection and treatment have been implemented; CRC incidence, prevalence, and mortality remain high, even in developed countries. The risk of developing this cancer is related to poor eating habits, smoking, inflammatory bowel disease, polyps, genetic factors, and aging. There are several methods for detecting colorectal cancer, including the guaiac test, stool immunochemical test, stool DNA test, sigmoidoscopy, colonoscopy, and barium enema. The stage at which the cancer is detected determines the patient's prognosis, survival, and treatment. Treatments include endoscopic and surgical local excision, preoperative radiation therapy and systemic downstage therapy, extensive surgery for locoregional and metastatic disease, local ablative therapies for metastases, and palliative, targeted chemotherapy and immunotherapy.

Keywords: Colorectal cancer, epidemiology, risk factors, survival, tumor markers.

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más prevalente a nivel mundial. A pesar de que se han implementado mejoras en la detección y el tratamiento; la incidencia, la prevalencia y la mortalidad del CCR siguen siendo altas, incluso en países desarrollados. El riesgo de desarrollar este cáncer está relacionado con malos hábitos alimentarios, tabaquismo, enfermedad inflamatoria intestinal, pólipos, factores genéticos y envejecimiento. Existen varios métodos para detectar el cáncer colorrectal, como la prueba de guayaco, la prueba inmunoquímica de heces, la prueba de ADN en heces, la sigmoidoscopia, la colonoscopia y el enema de bario. El estadio en el que se detecta el cáncer determina el pronóstico, la supervivencia y el tratamiento del paciente. Los tratamientos incluyen escisión local endoscópica y quirúrgica, radioterapia preoperatoria y terapia sistémica de reducción del estadio, cirugía extensa para enfermedad locoregional y metastásica, terapias ablativas locales para metástasis y quimioterapia paliativa, terapia dirigida e inmunoterapia.

Palabras clave: cáncer colorrectal, epidemiología, factores de riesgo, supervivencia, marcadores tumorales.

Introducción

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente en la patología oncológica. Actualmente, es el cáncer maligno más común del tracto gastrointestinal, representando el 13% de todos los tumores malignos, y es considerado la segunda causa más común de muerte relacionada con el cáncer que afecta a hombres como mujeres de la misma manera en todo el mundo. Es una enfermedad prevalente en personas de 65 a 74 años, con mayor prevalencia en mujeres. Sin embargo, esta patología se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, debido a factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, los malos hábitos alimentarios, el tabaquismo y el envejecimiento progresivo de la población. En pacientes con cáncer colorrectal, la presentación clínica depende de la localización, tamaño, así como de la presencia o ausencia de metástasis.

El diagnóstico de un CCR se realiza mediante el examen histológico de una biopsia que generalmente se obtiene durante una colonoscopia o de una muestra quirúrgica. El CCR puede sospecharse por uno o más de los síntomas y signos descritos anteriormente o puede ser asintomático y descubrirse mediante la detección sistemática de sujetos de mediano o alto riesgo. Los tratamientos incluyen escisión local endoscópica y quirúrgica, radioterapia preoperatoria y terapia sistémica de reducción del estadio, cirugía extensa para enfermedad locoregional y metastásica, terapias ablativas locales para metástasis y quimioterapia paliativa, terapia dirigida e inmunoterapia.

Materiales y Métodos

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “colorrectal cancer”, “CRC pathology”, “epidemiology”, “risk factors”, “colorectal cancer diagnose” y “treatment”, adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®. Como filtros adicionales se utilizaron en el tipo de artículo: “meta-analysis”, “randomized controlled trial”, “clinical trial”, “review”, “systematic review” y se filtró por los trabajos publicados en los últimos 5 años. La búsqueda arrojó 13.118 resultados y se los discriminó de acuerdo a la pertinencia y relevancia del título de los artículos. Luego de este proceso, se descartaron 13.065 trabajos y 53 artículos continuaron en el proceso de análisis. Los investigadores a continuación evaluaron el resumen. Finalmente, se descartaron 34 trabajos y 19 fueron seleccionados para la realización de este artículo de revisión. El análisis final se realizó en formato de conclusión de acuerdo a los subtemas: epidemiología y factores de riesgo, manifestaciones clínicas, diagnóstico, y tratamiento de Cáncer colorrectal.

Discusión

Epidemiología

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres con 1'361.000 casos que representan el 10% de todos los cánceres, y es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres con 614.000 casos que representan el 9,2% de todos los cánceres, según la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud. Actualmente, es el cáncer más común en el tracto gastrointestinal, representando el 13% de todos los tumores malignos, y es considerado la segunda causa más común de muerte relacionada con el cáncer que afecta a hombres como mujeres por igual en todo el mundo, tanto en países desarrollados y no desarrollados.

Se ha observado un cambio gradual hacia los cánceres de colon del lado derecho o proximal tanto en los Estados Unidos como internacionalmente. Este cambio en la distribución anatómica de los CCR puede estar relacionado, en parte, con las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento, y con el aumento de las pruebas de detección con la extirpación de pólipos adenomatosos en el colon distal. La colonoscopia es más eficaz para prevenir los CCR del lado izquierdo que los del lado derecho, lo que también podría contribuir a un cambio en la distribución de los cánceres de colon.

Por otro lado, las tasas de mortalidad por CCR han disminuido progresivamente desde mediados de la década de 1980 en los Estados Unidos y en muchos otros países occidentales. Esta mejora en el resultado se puede atribuir, al menos en parte, a la detección y extirpación de pólipos colónicos, detección de CRC en una etapa más temprana y tratamientos primarios y adyuvantes más efectivos.

Factores de Riesgo

Para efectos académicos, se dividirán los mismos como factores modificables y no modificables (Figura 1); dentro de los no modificables se encuentran:

Síndromes hereditarios de CCR: varios trastornos genéticos específicos, la mayoría de los cuales se heredan de forma autosómica dominante, están asociados con un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de colon. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario sin poliposis) son los más comunes de los síndromes de cáncer de colon familiar, pero juntas estas dos afecciones representan solo el 5% de los casos de CCR.

Antecedentes personales o familiares de CCR esporádicos o pólipos adenomatosos: Una historia personal de pólipos adenomatosos grandes (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa o tubulovellosa o con displasia de alto grado también aumenta el riesgo de CCR, particularmente si es múltiple.

Enfermedad inflamatoria intestinal: Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y la neoplasia colónica, siendo la extensión, duración y actividad

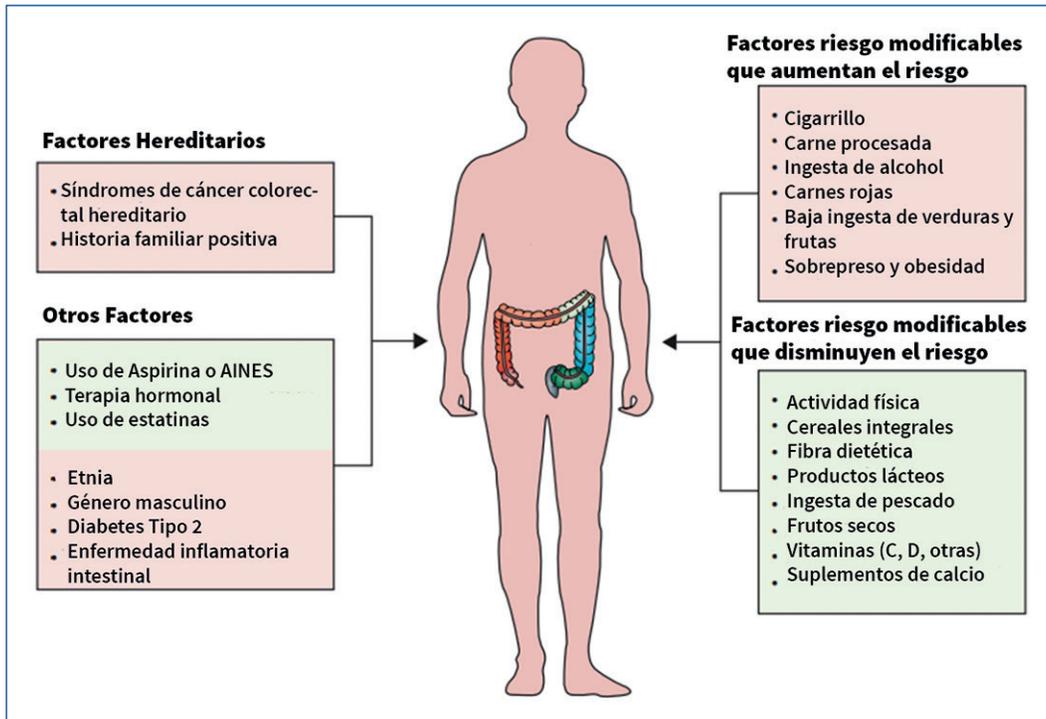


Figura 1. Lista de factores de riesgo modificables y no modificables para el cáncer colorrectal. Aunque los datos de algunos factores de riesgo (p. ej., fumar y el consumo de carne procesada) son convincentes, otros factores (p. ej., terapia hormonal para la menopausia), para los cuales los datos son más sugerentes. AINE = anti inflamatorios no esteroides. (Obtenido de: Dekker. 2019).

de la enfermedad los principales determinantes. El aumento del riesgo de cáncer de colon comienza aproximadamente de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de pancolitis y de 15 a 20 años para la colitis limitada al colon izquierdo.

Edad: la incidencia creciente del CCR de inicio temprano, particularmente entre aquellos en el grupo de edad de 40 a 49 años, ha llevado a que al menos dos grupos reduzcan la edad recomendada para la primera prueba de detección siendo ahora a partir de los 45 años.

Raza y género: los afroamericanos tienen las tasas de CCR más altas de todos los grupos étnicos. La mortalidad por CRC es aproximadamente un 20 por ciento más alta en los afroamericanos que en los estadounidenses blancos. Tanto los adenomas colónicos como los CCR parecen tener una distribución más proximal en las mujeres.

Acromegalia: la mayoría de los informes sugieren que los adenomas colónicos y el CCR ocurren con mayor frecuencia en la acromegalia, particularmente en aquellos con enfermedad no controlada.

Trasplante renal: el trasplante renal, junto con la inmunosupresión a largo plazo, se ha relacionado con un mayor riesgo de CCR.

Por otro lado, dentro de los factores de riesgo modificables se encuentran:

Obesidad: Es un factor de riesgo para el CCR. Una revisión sistemática y un metanálisis de datos de 13 estudios informaron que un aumento de peso entre la edad adulta temprana y la mediana edad se asoció con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR.

Diabetes mellitus y resistencia a la insulina: la diabetes mellitus se asocia con un riesgo elevado de CCR. Un metanálisis de 14 estudios estimó que el riesgo de cáncer de colon entre los diabéticos era aproximadamente un 38 % mayor que entre los no diabéticos (RR 1,38), y para el cáncer de recto era 20 por ciento más alto (RR 1.20).

Carnes rojas y procesadas: aunque los datos no son del todo consistentes, el consumo a largo plazo de carnes rojas o carnes procesadas parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR. La cocción a alta temperatura se ha relacionado como una contribución al riesgo, quizás por la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos a partir de proteínas en el proceso de carbonización.

Tabaco: fumar cigarrillos se ha asociado con una mayor incidencia y mortalidad por CCR y también es un factor de riesgo para prácticamente todos los tipos de pólipos colónicos. Además, fumar puede aumentar el riesgo de CCR en pacientes con síndrome de Lynch.

Alcohol: En varios estudios se ha observado una asociación entre el consumo de alcohol y un mayor riesgo de

CCR. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo establecido y potencialmente modificable para varias otras neoplasias malignas además del CCR, y también complica el tratamiento y los resultados del tratamiento al contribuir a hospitalizaciones más largas, recuperación prolongada y costos de atención médica más altos

Actividad física: Datos de observación sustanciales y varias revisiones sistemáticas han concluido que la actividad física regular, ya sea en el trabajo o en el tiempo libre, está asociada con la protección contra el CCR.

Aspirina y AINES: Existe una amplia variedad de estudios observacionales e intervencionales que sugieren que la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) protegen contra el desarrollo de adenomas y cáncer de colon (reducción del 20 al 40%).

Terapia hormonal en mujeres: la terapia hormonal posmenopáusica (tanto combinados como solo estrógeno) se ha relacionado con un riesgo reducido de CCR, aunque los datos son más consistentes para el uso de estrógeno combinado en lugar de solo.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con CCR puede presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas que van desde individuos asintomáticos descubiertos mediante exámenes de rutina, pacientes con síntomas o signos sospechosos y también pacientes que se presentan en la admisión de emergencia con obstrucción intestinal, perforación o, en raras ocasiones, hemorragia gastrointestinal aguda.

No hay síntomas en la mayoría de los pacientes con CCR en etapa temprana y estos pacientes son diagnosticados como resultado de la detección. Aunque la aceptación cada vez mayor de la detección del CCR ha llevado a que se diagnostiquen más casos en una etapa asintomática, la mayoría de los CCR se diagnostican después de la aparición de los síntomas; estos generalmente se deben al crecimiento del tumor en la luz o estructuras adyacentes y, como resultado, la presentación sintomática generalmente refleja un CCR relativamente avanzado.

Los síntomas/signos típicos asociados con el CCR incluyen hematoquecia o melena, dolor abdominal, anemia por deficiencia de hierro inexplicable y/o un cambio en los hábitos intestinales.

Entre los pacientes sintomáticos, las manifestaciones clínicas también difieren según la ubicación del tumor (Figura 2); siendo así que un cambio en los hábitos intestinales es un síntoma de presentación más común para los CCR del lado izquierdo. El contenido fecal es líquido en el colon proximal y el calibre de la luz es más grande, por lo que es menos probable que los CRC se asocien con síntomas obstructivos, incluido el dolor cólico. La hematoquecia es causada con más frecuencia por el rectosigmoide. La anemia ferropénica por pérdida de sangre no reconocida es más frecuente en los CCR del lado derecho.

Finalmente, el dolor abdominal puede ocurrir con tumores que surgen en todos los sitios; puede ser causada por una obstrucción parcial, diseminación peritoneal o perforación intestinal que conduce a una peritonitis generalizada. El CCR puede causar tenesmo, dolor rectal y disminución del calibre de las heces.

El CCR puede propagarse por diseminación linfática y

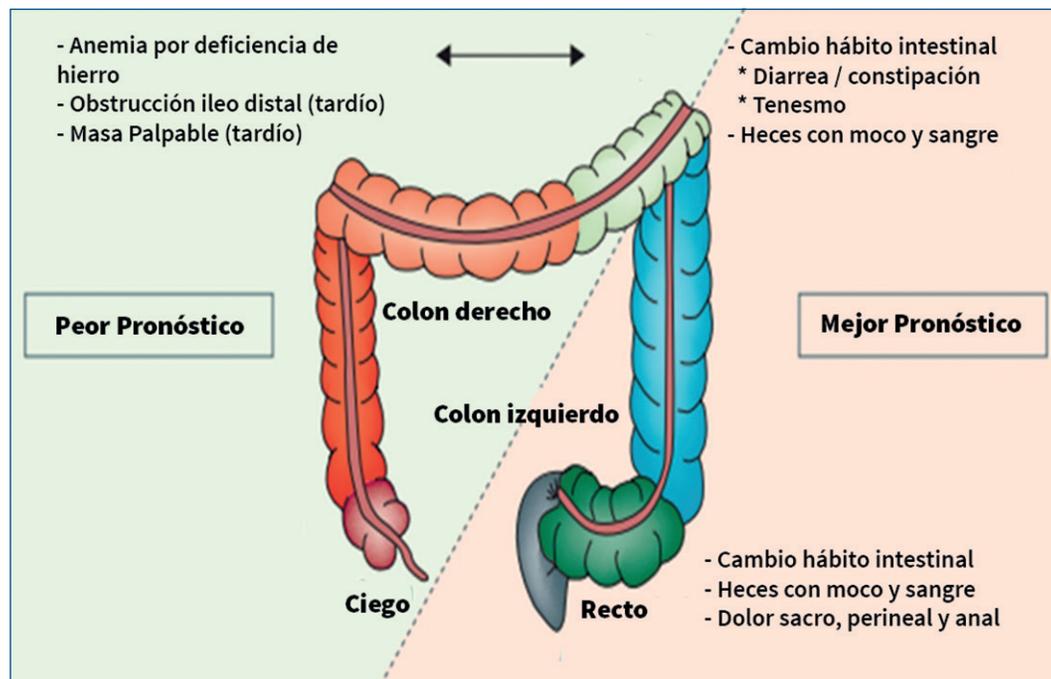


Figura 2. Manifestaciones clínicas de Cáncer Colorrectal de acuerdo a su ubicación (Elaborado por Autores).

hematógena, así como por vías contiguas y transperitoneales. Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo. Los pacientes pueden presentar signos o síntomas atribuibles a cualquiera de estas áreas. La presencia de dolor en el hipocondrio derecho, distensión abdominal, saciedad precoz, adenopatía supraclavicular o nódulos periumbilicales suele indicar enfermedad avanzada, a menudo metastásica.

Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza a través del sistema porta, el primer sitio de diseminación hematógena suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y muchos otros sitios, incluido el cerebro. Aunque las metástasis cerebrales son extremadamente infrecuentes, a medida que los pacientes reciben una terapia más sistémica

y permanecen vivos durante varios años después de un diagnóstico de cáncer metastásico, ha habido un aumento en las metástasis óseas y cerebrales.

Diagnóstico

En cuanto al screening del CCR, hay varias pruebas de detección disponibles para detectar el cáncer colorrectal (CCR) y los pólipos adenomatosos. Las pruebas para CCR difieren en cuanto a sensibilidad y especificidad (Tabla 1), evidencia de efectividad, conveniencia, seguridad, disponibilidad y costo.

Se puede sospechar CCR a partir de uno o más de los síntomas y signos descritos anteriormente o puede ser asintomático y descubrirse mediante exámenes de detección de

Tabla 1. Comparación entre los métodos diagnósticos (Obtenido de: Granados, et al. 2017)

Método	Mecanismo	Sensibilidad	Especificidad	Observación
Sangre oculta en heces (Prueba de guayaco)	Detecta los peróxidos del grupo Heme en sangre que están presentes en las heces	30 - 52%. Puede aumentar al 90% si se usa 1-2 años	95,2%	No específico para hemoglobina humana y puede dar resultado falso positivo con alimentos que presenten actividad peroxidasa como verduras crudas, carnes rojas, por lo que se recomienda retirar 3 días antes de la toma de muestra, así como AINE 7 días antes.
Inmunohistoquímica de heces	Reacción de anticuerpos monoclonales o anticuerpos policlonales específicos contra la hemoglobina humana, la albúmina u otros componentes de las heces sanguíneas.	76,5%	95,3%	Más específica que la prueba de guayaco, ya que es reactiva al grupo hemo humano. Ideal para la detección de la población. No es necesaria una restricción farmacológica o dietética.
Análisis de ADN en residuos fecales	PCR Identificación de mutaciones: Kras, ACP, p53 y niveles altos de PDX1	52%	94,4%	
Examen rectal	Como evaluación inicial del paciente sintomático	4,9%	97,1%	No se considera una prueba de detección. Permite la detección de masas.
Sigmoidoscopia flexible	Se realiza con una endoscopia que permite examinar la capa mucosa hasta 60 cm del margen anal (recto, colon sigmoideo y colon descendente)	58-75% en lesiones pequeñas 72-86% en lesiones avanzadas	94%	Reducción importante de la mortalidad en cáncer colorrectal. Debe realizarse cada 5 años
Colonoscopia	Detección de pólipos o anomalías Método de detección del cáncer colorrectal	91%	94%	Asociado a un riesgo de perforación del 2 % Riesgo de hemorragia del 0,5 % al realizar la polipectomía. Riesgo de dificultad respiratoria, arritmias e hipotensión arterial.
Cápsula endoscópica	Videocámara ingerida por patología intestinal	77%	59%	
Enema de bario	Con doble contraste de bario, consiste en la administración de bario y presurización de aire en el colon.	61% - 100%	100%	Eficacia limitada, se utiliza cuando la colonoscopia está contraindicada o cuando no se dispone de otro método diagnóstico.
Tomografía computarizada	Imagen en cortes ultrafinos de tejido (0,5, 0,625 o 0,75 mm)	Permite evaluar la diseminación del cáncer, complicaciones, recurrencia y respuesta al tratamiento.		
Colonoscopia virtual	Variante de la tomografía computarizada, donde el uso de medios de contraste mejora la diferenciación con los residuos fecales.	Alternativa de enema de bario en pacientes con contraindicación colonoscopia como anticoagulantes, fibrosis pulmonar o alergia a sedantes.		
Resonancia magnética	Distingue las características del tumor asociado a metástasis	75-90%	96%	Ausencia de radiación ionizante, menos invasiva, con mejor resolución en tejidos blandos por lo que se puede evaluar invasión local y remota
PET scan	Permite la estadificación del tumor, ganglio linfático, principalmente metástasis extrahepática en una sola sesión de imagen.			

rutina de sujetos de riesgo promedio y alto. Una vez que se sospecha CCR, la siguiente prueba debe ser una colonoscopia la cual es la prueba de diagnóstico más precisa y versátil para el CCR, ya que puede localizar y realizar biopsias de lesiones en todo el intestino grueso, detectar neoplasias sincrónicas y extirpar pólipos.

Cuando se observa a través de la colonoscopia, la gran mayoría de CCR son masas endoluminales que surgen de la mucosa y sobresalen hacia la luz (Figura 3). Las masas pueden ser exofíticas o polipoides. Se puede observar sangrado (rezumamiento o sangrado franco) con lesiones friables, necróticas o ulceradas.

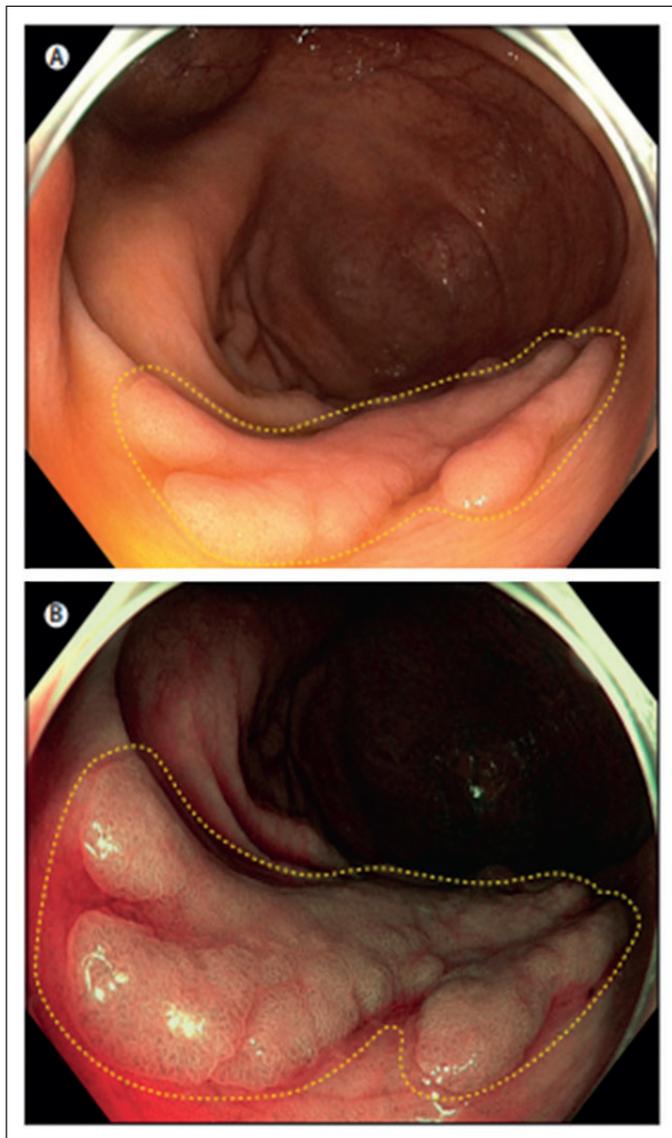


Figura 3. Imágenes de alta definición de un pólipo plano de extensión lateral (Obtenido de: Dekker, 2019) (A) Imagen de luz blanca de alta definición. (B) Vista de primer plano, utilizando imágenes de banda estrecha, una técnica de imágenes endoscópicas que resalta la superficie de la mucosa y puede ayudar con la detección y diferenciación de lesiones colónicas. Las líneas punteadas amarillas indican los bordes de la lesión.

Para las lesiones visibles a través de colonoscopia, los métodos para la toma de muestras de tejido incluyen biopsias y polipectomía. Para las lesiones que se extirpan por completo (con polipectomía, resección endoscópica de la mucosa o disección endoscópica de la submucosa), el tatuaje es importante para la localización posterior si se encuentra una neoplasia invasiva y se necesita tratamiento local adicional.

Además, existe la colonografía por tomografía computarizada (también llamada colonoscopia virtual o colonografía por TC) la cual proporciona una perspectiva endoluminal simulada por computadora del colon distendido lleno de aire. La colonografía por TC requiere una preparación intestinal mecánica similar a la necesaria para el enema de bario, ya que las heces pueden simular pólipos.

La colonografía por TC puede ser particularmente valiosa en pacientes con CCR obstructivo que pueden tolerar una preparación intestinal. Sin embargo, dado que la colonoscopia permite la extirpación/biopsia de la lesión y cualquier cáncer o pólipo sincrónico que se observe durante el mismo procedimiento, la colonoscopia sigue siendo el estándar de oro para la investigación de los síntomas sugestivos de CCR.

Pruebas de laboratorio: Aunque el CCR frecuentemente se asocia con anemia por deficiencia de hierro, su ausencia no excluye de manera confiable la enfermedad. No existe una función diagnóstica para otras pruebas de laboratorio de rutina, incluidas las pruebas de función hepática, que carecen de sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.

Marcadores tumorales: Una variedad de marcadores séricos se han asociado con el CCR, particularmente el antígeno carcinoembrionario (CEA). Sin embargo, todos estos marcadores, incluido el CEA, tienen una capacidad diagnóstica baja para detectar el CCR primario debido a la superposición significativa con la enfermedad benigna y la baja sensibilidad para la enfermedad en estadio temprano.

Clasificación TNM

El sistema de estadificación Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)/Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) es el sistema de estadificación preferido para el CCR.

Como en todas las clasificaciones de estadificación TNM, los hallazgos radiográficos, endoscópicos (incluida la biopsia) e intraoperatorios se utilizan para asignar una etapa clínica (cT, cN, cM), mientras que la evaluación de la etapa patológica (pT, pN, pM) requiere diagnóstico patológico macroscópico o examen histopatológico.

La revisión más reciente de la clasificación por etapas TNM se describe en la Tabla 2.

Tratamiento

Aproximadamente el 80 % de CCR se localizan en la pared del colon y/o en los ganglios regionales. La cirugía es la única modalidad curativa para el cáncer de colon localizado. El objetivo de esta es la extirpación completa del tumor, el

pedículo vascular principal y la cuenca de drenaje linfático del segmento colónico afectado.

La colectomía asistida por laparoscopia, en lugar de la colectomía abierta, se prefiere para pacientes con cánceres de colon no obstruidos, no perforados, no localmente avanzados que no se han sometido a una cirugía abdominal extensa previa. La restauración de la continuidad intestinal mediante una anastomosis primaria se puede lograr en la mayoría de los pacientes que se someten a una colectomía sin complicaciones.

En cuanto al manejo quirúrgico de un pólipo; los adenomas benignos, así como aquellos con displasia grave o carcinoma in situ, pueden tratarse de manera efectiva mediante la extirpación endoscópica (polipectomía) únicamente, siempre que los márgenes de resección estén libres de cáncer. La resección endoscópica también es una alternativa razonable a la cirugía radical para los cánceres de colon seleccionados en etapa temprana de riesgo favorable que surgen en un pólipo.

La presencia de histología pobremente diferenciada, la invasión linfovascular o perineural, el tumor en ciernes o el cáncer en el margen de resección o profundidad de invasión submucosa ≥ 1 mm debe llevar a considerar la cirugía radical, ya que indican un mayor riesgo de cáncer residual y/o metástasis ganglionares.

Enfoques neoadyuvantes: Para los pacientes con cáncer de colon localmente avanzado, el tratamiento neoadyuvante está asociado con varias ventajas; estas incluyen la administración temprana de una terapia sistémica eficaz que podría reducir el impacto posterior de las micrometástasis, la reducción del tamaño del tumor primario para mejorar la probabilidad de márgenes quirúrgicos negativos y un mejor cumplimiento de la terapia sistémica. Los pacientes que pueden ser apropiados para la terapia neoadyuvante incluyen aquellos con cáncer de colon localmente irreseccable, aquellos cuyos márgenes de resección se consideran potencialmente comprometidos o aquellos que son médicamente inoperables.

La quimiorradioterapia neoadyuvante (preoperatoria) con o sin quimioterapia, en lugar de la cirugía inicial, es un enfoque aceptado para el cáncer de recto localmente avanzado que está respaldado por datos de ensayos aleatorios. Cada vez más, los enfoques de “terapia neoadyuvante total” se utilizan en la práctica clínica, que utilizan toda la quimioterapia sistémica planificada más quimiorradioterapia en el entorno preoperatorio para maximizar el número de pacientes que reciben quimioterapia en el contexto de la resección curativa y reducir el estadio del cáncer de recto.

Varios estudios emblemáticos, incluido el estudio MOSAIC, establecieron la adición de oxaliplatino a una fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) como el nuevo estándar. El principal inconveniente de la adición de quimioterapia con oxaliplatino es el desarrollo de neuropatía sensorial acumulativa. Los cánceres rectales se tratan de manera similar, aunque el valor de la quimioterapia adyuvante en pacientes que han recibido quimiorradioterapia preoperatoria es controvertido.

Dada la complejidad y la naturaleza multidisciplinaria de la atención necesaria, todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico deben recibir información de un centro especializado de atención terciaria.

La terapia sistémica para el cáncer colorrectal metastásico generalmente incluye una columna vertebral de quimioterapia junto con un biológico. Las quimioterapias con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán forman la columna vertebral de la quimioterapia en varias iteraciones de regímenes de dos o tres fármacos. Se agrega un producto biológico (anticuerpo anti-VEGF o anti-EGFR) al régimen de quimioterapia según los factores específicos del tumor y del paciente. Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico generalmente reciben varias líneas de terapia según la situación.

Productos biológicos, terapia de rescate, inmunoterapia y direcciones futuras

Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF dirigido a la angiogénesis, fue el primer agente biológico aprobado para el cáncer colorrectal metastásico y se demostró que beneficia a todos los pacientes con este tipo de cáncer. Posteriormente, se ha demostrado que la adición de bevacizumab a otros pilares de la quimioterapia mejora la

Tabla 2. Clasificación TNM en cáncer colorrectal (Obtenido de:)

Tumor Primario (T)	
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade la grasa peri-rectal
T4a	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
Nódulos linfáticos regionales (N)	
Nx	No se puede determinar
N0	Sin nódulos linfáticos comprometidos
N1	Compromiso de 1-3 nódulos linfáticos
N1a	Compromiso de 1 nódulo linfático
N1b	Compromiso de 2-3 nódulos linfáticos
N1c	Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos o perirrectal no cubiertos por peritoneo
N2	Compromiso de 4 o más nódulos linfáticos
N2a	Compromiso de 4-6 nódulos linfáticos
N2b	Compromiso de más de 7 nódulos linfáticos
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas a un órgano o sitio
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio

supervivencia libre de progresión, pero no necesariamente la supervivencia general.

Los cánceres colorrectales del lado derecho no se benefician de las terapias antiEGFR en el entorno metastásico de primera línea, posiblemente debido a los diferentes orígenes embriológicos de los tumores del lado izquierdo. Más allá de la lateralidad, el cáncer colorrectal debe someterse a pruebas de mutaciones extendidas de RAS y RAF (KRAS, NRAS y BRAF) antes de considerar las terapias anti-EGFR.

El enfoque de la terapia posterior es variable y puede incluir quimioterapia de mantenimiento (particularmente para pacientes tratados inicialmente con un régimen que contiene oxaliplatino) o un cambio a un régimen completamente diferente debido a la progresión de la enfermedad o intolerancia al régimen inicial.

Conclusión

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en todo el mundo en hombres y mujeres, la segunda causa más importante de muerte relacionada con el cáncer, y la principal causa de muerte en el cáncer gastrointestinal. El estadio en el que se detecta el cáncer determina el pronóstico, la supervivencia y el tratamiento del paciente. El aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal como resultado de una evaluación diagnóstica temprana y precisa y un tratamiento personalizado basado en una mejor comprensión de la biología y la respuesta potencial a las terapias de cada cáncer individual, ha resaltado la importancia de la vigilancia en pacientes con cáncer colorrectal a largo plazo.

Bibliografía

- Baidoun F, Elshiwiy K, Elkeaire Y, Merjaneh Z, Khoudari G, et al. (2021). Colorectal Cancer Epidemiology: Recent Trends and Impact on Outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998-1009. doi: 10.2174/1389450121999201117115717.
- Hoydahl O, Edna T, Xanthoulis A, Lydersen S, Endreseth B. (2020). Long-term trends in colorectal cancer: incidence, localization, and presentation. *BMC Cancer* 20, 1077 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07582-x>
- Brouwer NPM, Bos A, Lemmens V, Tanis PJ, Hugen N, Nagtegaal ID, et al. An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2018;143:2758–66. <https://doi.org/10.1002/ijc.31785>.
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. (2019) Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858.
- Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. (2020). Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-14. doi: 10.1200/EDBK_279901. PMID: 32315236.
- Stidham RW, Higgins PDR. (2018). Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018 May;31(3):168-178. doi: 10.1055/s-0037-1602237. Epub 2018 Apr 1. PMID: 29720903; PMCID: PMC5929884.
- Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology*. 2021 Jun;53(4):454-461. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.010. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33461799.
- Wang H. (2020) MicroRNAs and Apoptosis in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 28;21(15):5353. doi: 10.3390/ijms21155353. PMID: 32731413; PMCID: PMC7432330.
- Thanikachalam K, Khan G. (2019) Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019 Jan 14;11(1):164. doi: 10.3390/nu11010164. PMID: 30646512; PMCID: PMC6357054.
- Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalpour S, DePinho RA. (2020). Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev*. 2021 Jun;35(11-12):787-820. doi: 10.1101/gad.348226.120. PMID: 34074695; PMCID: PMC8168558.
- US Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(19):1965–1977. doi:10.1001/jama.2021.6238
- Buccafusca G, Proserpio I, Tralongo AC, Rametta Giuliano S, Tralongo P. (2019). Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Apr;136:20-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.023. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30878125.
- Heinimann K. Erblicher Darmkrebs: Klinik, (2018). Diagnostik und Management [Hereditary Colorectal Cancer: Clinics, Diagnostics and Management]. *Ther Umsch*. 2018;75(10):601-606. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001046. PMID: 31232663.
- Granados J, et al. (2017)Colorectal cancer: a review. *International Journal of Research in Medical Sciences, [S.l.]*, v. 5, n. 11, p. 4667-4676, oct. 2017. ISSN 2320-6012. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20174914>.
- Biller LH, Schrag D. (2021). Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):669-685. doi: 10.1001/jama.2021.0106. PMID: 33591350.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls
- Vogel JD, Felder SI, Bhamra AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, et al. (2022). The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(2):148.
- Johdi NA, Sukor NF. (2020). Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Front Immunol*. 2020 Sep 18;11:1624. doi: 10.3389/fimmu.2020.01624. PMID: 33042104; PMCID: PMC7530194.
- Fan A, Wang B, Wang X, Nie Y, Fan D, Zhao X, Lu Y. (2021). Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci*. 2021 Sep 3;17(14):3837-3849. doi: 10.7150/ijbs.64077. PMID: 34671202; PMCID: PMC8495390.