

Cáncer de colon y recto

*Edgar Julián Ferreira **
*Julio Alexander Díaz Pérez ***
*Álvaro A. Herrera H. ****
*Ernesto García Ayala *****

RESUMEN

Justificación: el cáncer de colon y recto es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo, en la cual se han presentado notables avances en el tamizaje, diagnóstico y tratamiento. **Objetivo:** realizar una revisión de los avances en la epidemiología, diagnóstico y terapéutica del cáncer de colon y recto. **Metodología de búsqueda:** se realizó una búsqueda en Medline, según la metodología Cochrane, de artículos publicados desde enero de 1980 a enero de 2006 usando los términos colorectal carcinoma; de esta búsqueda se seleccionaron los manuscritos considerados relevantes por parte de los autores. **Conclusiones:** se han producido notables avances en el diagnóstico precoz, y tratamiento del cáncer de colon y recto lo cual se traduce en un mejor pronóstico para los pacientes afectados por esta patología. (MÉDICAS UIS 2007;20(3):174-84).

Palabras clave: Neoplasias del Colon. Epidemiología. Diagnóstico. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto ha suscitado continua investigación desde hace tiempo, es de recordar a Henry Albert Hartmann quien publicó el libro *Chirurgie du rectum* entre 1895 y 1899 y *Les Anastomoses intestinales et gastrointestinales*, en 1906, aparte de varios artículos que hablan del tratamiento del cáncer de colon y recto. Una de sus obras más maduras fue *Chirurgie du rectum* (1931), donde describe 34 casos operados con su procedimiento. Esta operación la presentó por

vez primera en 1921 en el 30º Congreso de la Sociedad Quirúrgica Francesa. Allí se refirió a dos casos de obstrucción del colon sigmoides por un cáncer¹ y a Cuthbert Esquire Dukes nacido en Bridgwater, Gran Bretaña en 1890 quien realizó sus clásicos estudios que culminaron en 1932 con la publicación del artículo, *Classification of cancer of rectum*². La investigación en cáncer de colon se ha multiplicado con numerosos avances en el conocimiento de la epidemiología, patogénesis, diagnóstico, clasificación y manejo de esta entidad por lo cual se realiza esta revisión de la literatura.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se realizó una búsqueda en Medline, según la metodología Cochrane, de artículos publicados desde enero de 1980 a diciembre de 2006, usando los términos “carcinoma de colon y recto”, y su traducción en idioma inglés. La búsqueda inicial aportó 6978 resultados de artículos publicados en diferentes idiomas de los cuales se seleccionaron 5730 publicados en inglés, y de estos se revisaron los resúmenes disponibles de la literatura relevante encontrada por este método estudios clínicos controlados, metaanálisis y estudios de caso-control, además de literatura apreciable en el tema en libros y otro tipo de publicaciones como informes de comité fueron seleccionadas por los autores.

*MD Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

**MD Residente de Patología. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

***MD Cirujano General. Profesor departamento de cirugía. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Cirujano de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario de Santander. Colombia.

****MD Patólogo. Profesor titular. Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

Correspondencia: Dr. Díaz. Departamento de patología. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Cra. 32 No. 29-31. e-mail: pat_uis@yahoo.com

Artículo recibido el 26 de abril de 2007 y aceptado para publicación el 2 de octubre de 2007.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel global, en 2002 se diagnosticaron más de un millón de nuevos casos de cáncer colorectal (9,4% de todos los cánceres) y se registraron aproximadamente 529 000 muertes por el mismo, convirtiéndolo en la cuarta causa de mortalidad por cáncer en el mundo^{3,4}. En general, la supervivencia a cinco años varía según el sitio, siendo de 65% en Estados Unidos, 55% en los demás países desarrollados, 14% en África Subsahariana y 39% en países en vía de desarrollo^{3,4}.

En el mundo, la incidencia más alta de cáncer colorectal la tienen Estados Unidos, Australia/Nueva Zelanda, Europa Occidental y Japón, principalmente en hombres. En Sur América, la incidencia tiende a ser media, y en África y Asia, baja. La incidencia del cáncer colorectal está creciendo en países que antes tenían una baja incidencia del mismo (Japón, y en general toda Asia), mientras que países que presentaban una alta incidencia, vienen mostrando tendencia al aumento, a estabilizarse (Europa Occidental y Norte), o disminuir (Estados Unidos), con el tiempo⁴.

En Estados Unidos, aproximadamente a 148 160 personas se les diagnosticó carcinoma de colon en 2006, convirtiéndolo en el cuarto más frecuente para ambos sexos³. El cáncer más frecuentemente diagnosticado en hombres es el de próstata, seguido por el de pulmón, con el cáncer de colon en el tercer puesto. De igual forma, el cáncer de colon es el tercero más frecuentemente diagnosticado en mujeres, ocupando el primer lugar el de mama (aproximadamente 214 640 en 2006), seguido del de pulmón⁴. El cáncer de colon es la segunda causa de mortalidad por cáncer en Estados Unidos, con un estimado de 55 170 personas en 2006. La principal causa de muertes por cáncer en mujeres y hombres, es el carcinoma pulmonar. Combinando mujeres y hombres, aproximadamente a 174 700 personas se les diagnosticó cáncer de pulmón y 162 460 murieron por el mismo en 2006³. En Colombia la causa más común de muerte por cáncer la ocasiona el cáncer gástrico (17% de todas las muertes), seguido por el de pulmón (10,5%), próstata (6,2%), cuello uterino (6%) y el cáncer colorectal⁵. La incidencia del cáncer de colon se ha incrementado, con la detección de una gran cantidad de cáncer en el colon sigmoide⁶.

FACTORES DE RIESGO

HISTORIA FAMILIAR

Es uno de los factores de riesgo más fuertes⁷. Aproximadamente el 5% de todos los pacientes con cáncer colorectal tienen síndromes hereditarios

asociados, principalmente poliposis adenomatosa familiar o cáncer de colon hereditario sin poliposis, y otro 20% tienen historia familiar, no asociada a ningún síndrome hereditario conocido. El primer grado de consanguinidad se asocia a un aumento de aproximadamente dos veces el riesgo, comparado con la población general. Este riesgo se modifica según el número y la edad del diagnóstico en los familiares de primer grado afectados⁷. Este riesgo es similar incluso si el pariente en primer grado sólo tiene un pólipo adenomatoso.

DIABETES MELLITUS

En estudios de cohortes, casos y controles y prospectivos⁸, los diabéticos han mostrado consistentemente tener un 30–50% más de riesgo de cáncer colorectal, comparado con los no diabéticos. No se sabe si el tratamiento de la diabetes o cuáles tratamientos de la misma modifican éste riesgo.

OBESIDAD

Estudios de cohortes prospectivos han demostrado un aumento en dos a tres veces el riesgo de carcinoma colorectal, en relación a los que están bajos de peso o con peso normal⁹.

SEDENTARISMO

Las personas que realizan actividad física regular tienen 50% menos riesgo de desarrollar cáncer colorectal, en relación a los sedentarios^{9–11}.

Los factores anteriormente mencionados (diabetes, obesidad y sedentarismo) influyen en el cáncer colorectal a través de insulina y factores de crecimiento similares a la insulina, que son determinantes mayores de la proliferación y apoptosis, determinando así la carcinogénesis¹².

OTROS

Las enfermedades inflamatorias del intestino como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han asociado con un mayor riesgo de carcinoma colorectal, dependiendo de la duración y severidad^{13–5}. Los pacientes con acromegalia tienen dos a cinco veces más riesgo de desarrollar éste tipo de cáncer^{16,17}.

Los factores dietarios que se han asociado con un aumento del riesgo relativo, son la alta ingesta de carnes rojas y la baja ingesta de folatos, fibra, frutas, vegetales y calcio¹⁸.

Otros factores del estilo de vida relacionados con aumento del riesgo son la ingesta excesiva de alcohol y tabaquismo¹⁹⁻²¹.

EFEECTO PROTECTOR DE LA ASPIRINA

En un estudio realizado por Chan AT y col, se demostró que la Aspirina®, y en general los AINE, tienen un efecto protector frente al carcinoma colorectal, disminuyendo el riesgo de desarrollar el mismo hasta en un 30% según la dosis y el tiempo de uso del fármaco²².

DIAGNÓSTICO

El tamizaje es un pilar fundamental en la disminución de mortalidad del cáncer, por lo cual se han realizado múltiples estudios para determinar cuáles pautas son útiles y cómo proceder con los exámenes.

TACTO RECTAL

El examen digital del recto no tiene lugar en el screening del carcinoma colorectal. Es razonable realizarlo como evaluación inicial en el paciente con síntomas, mostrando una sensibilidad de 4,9% y una especificidad de 97,1% como *test* de *screening*, bien sea para cáncer colorectal o pólipos avanzados²³.

SANGRE OCULTA EN HECES

El *test* de sangre oculta en heces es el único *test* de tamizaje que ha demostrado proporcionar una ventaja en la sobrevida, en los diferentes estudios. Por lo menos, cuatro estudios aleatorios han demostrado que el *test* casero de sangre oculta en heces redujo el riesgo de mortalidad por cáncer colorectal en 15–33%²⁴⁻⁷.

COLONOSCOPIA

La colonoscopia parece ser el *test* de *screening* más efectivo, pero el de mayor riesgo también, comparado con otros. Aún no se han hecho estudios aleatorizados para determinar a la colonoscopia como medio primario de tamizaje. En el *National Polyp Study*, que fue un estudio de la eficacia de las polipectomías para prevenir el cáncer colorectal que demostró una reducción del 75–90% del cáncer colorectal, en pacientes con poliposis conocida y que se sometieron a la resección completa de esos pólipos utilizó este examen para la detección de los pólipos²⁸⁻³¹.

COLONOSCOPIA VIRTUAL

Aunque el interés en este tipo de examen ha aumentado (examen del colon por imágenes de

tomografía computarizada), no ha sido probado en estudios controlados aleatorizados. Los exámenes virtuales requieren limpieza del intestino, y deben ser realizados en instituciones que cuenten con radiólogos experimentados para interpretar los resultados³².

SIGMOIDOSCOPIA

La sigmoidoscopia también ha mostrado una reducción de la mortalidad por cáncer colorectal en tres estudios de casos y controles²⁹⁻³¹ y en una pequeña prueba aleatorizada (en la que a los pacientes que tenían una sigmoidoscopia anormal, también se les hacía una colonoscopia)³². Actualmente se están realizando dos estudios para observar la eficacia de la sigmoidoscopia como herramienta primaria de screening. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el 1,5-2,6% de los pacientes con una sigmoidoscopia flexible negativa, tienen una lesión avanzada (adenoma mayor de 1 cm o cáncer), no vista³³.

GUÍA PARA EL SCREENING

Dada la complejidad de los datos, la ausencia de datos sobre la colonoscopia y la diferencia entre costos y potencial riesgo de reacción adversa, la mayoría de las organizaciones recomiendan diferentes opciones para el *screening* del cáncer colorectal, más que un *test* definitivo^{34,35}. Para pacientes con riesgo de término medio, el *screening* debe iniciar a los 50 años. Para pacientes con historia familiar de un pariente en primer grado, el primer *screening* con colonoscopia debe hacerse a los 40 años, o 10 años antes de la edad del pariente diagnosticado más joven, y a partir de allí cada 5 años³⁴⁻⁷ (tabla 1).

El *Multisociety Task Force* en *cáncer colorectal* de los Estados Unidos, considera el algoritmo mostrado en la figura 1 para el tamizaje en sus guías de 2003³⁸.

CUANDO REALIZAR UNA COLONOSCOPIA

Aunque es discutido el momento de proceder con una colonoscopia, se considera que la edad mayor o igual a 65 años, presencia de displasia de alto grado en adenomas distales, adenomas mayores o iguales a 1 cm, adenomas distales múltiples y una historia familiar positiva de cáncer colorectal, son factores que se asocian con aumento del riesgo de presentar lesiones proximales avanzadas, que no se observarían en una sigmoidoscopia flexible. A estos pacientes se les debe hacer una colonoscopia lo más pronto posible posterior a la sigmoidoscopia. La decisión

Tabla 1. Screening para pacientes con riesgo medio.

Resumen de las guías de Screening para pacientes con riesgo medio			
	US Preventive Services	American Cancer	The Canadian Task
	Task force (2002)	Society	Forceon Preventing Health Care (2001)
Edad para empezar	50	50	50
Recomendaciones	<p>*Buena evidencia para el <i>test</i> de sangre oculta en heces.</p> <p>*Mediana evidencia para la sigmoidoscopia sola o combinada con el <i>test</i> de sangre oculta en heces</p> <p>*La colonoscopia de <i>screening</i> no cuenta con evidencia directa que soporte su papel integral en estudios de <i>test</i> de sangre oculta en heces, y la habilidad de la colonoscopia para inspeccionar el colon proximal</p> <p>*El enema de Bario de doble contraste ofrece una alternativa para el examen de todo el intestino, pero es menos sensible que la colonoscopia</p> <p>*No hay datos suficientes para determinar cuál estrategia es mejor en relación al balance de beneficios y posibles riesgos o costo-efectividad</p> <p>*Aún no está claro si la mayor precisión de la colonoscopia comparado con otros métodos de screening, compensa las complicaciones adicionales del procedimiento y costos</p>	<p>Al menos uno de los cinco <i>tests</i>:</p> <p>*<i>Test</i> de sangre oculta en heces, o <i>test</i> inmunológico fecal, anual</p> <p>*Sigmoidoscopia flexible cada cinco años</p> <p>*<i>Test</i> de sangre oculta en heces o inmunológico fecal, asociado a sigmoidoscopia flexible, cada cinco años</p> <p>*Enema de Bario de doble contraste cada cinco años.</p> <p>*Colonoscopia cada 10 años</p> <p>A cualquier <i>test</i> positivo, se le debe hacer seguimiento con colonoscopia</p>	<p>*Buena evidencia para incluir el <i>test</i> de sangre oculta en heces en el examen periódico de personas asintomáticas</p> <p>*Mediana evidencia para incluir la sigmoidoscopia como <i>screening</i>, pero no está claro cuándo efectuarla sola o asociada al <i>test</i> de sangre oculta en heces</p> <p>*No hay evidencia directa que sugiera que la colonoscopia es un <i>test</i> de screening efectivo en personas con riesgo normal, y puede no ser factible practicar el <i>screening</i> a estas personas por el pobre cumplimiento, la experiencia y equipos requeridos y los costos potenciales</p>

de realizar una colonoscopia es más controversial en otros pacientes por ejemplo, presencia de pólipo adenomatoso menor de 1 cm único y se debe individualizar el paciente. Los pacientes que sólo presentan pólipos hiperplásicos, generalmente no deben ser sometidos a una colonoscopia ya que muy raramente progresan a cáncer.

El *National Polyp Study* aleatorizó 1418 pacientes a los que se les realizó una colonoscopia y presentaban uno o más adenomas completamente resecados, en un grupo de seguimiento al primer año con colonoscopia y otro grupo de seguimiento al tercer año con colonoscopia. El porcentaje de pacientes con adenomas avanzados (3,3%) y cáncer (0,5%), fue el mismo en ambos grupos. Por ello, el seguimiento antes de tres años no fue clínicamente significativo^{28,39,40}. El *American College of Gastroenterology* y la *American Gastroenterological Association*,

recomiendan el seguimiento al tercer año con colonoscopia para personas que hayan presentado un pólipo adenomatoso avanzado (mayor de 1 cm o de alto grado de displasia) o múltiples pólipos adenomatosos. Para pacientes con uno a dos adenomas tubulares pequeños (menores de 1 cm), la colonoscopia a los cinco años es razonable⁴¹.

El seguimiento con colonoscopia en intervalos más cortos puede ser considerado en aquellos que presentaron una colonoscopia incompleta, un adenoma sésil largo, un adenoma maligno con cáncer invasivo o numerosos adenomas³⁹.

NATIONAL POLYP STUDY

Este estudio demostró que remover los pólipos disminuye la incidencia de cáncer colorectal²⁸. La cohorte del estudio consistió en 1418 pacientes que tuvieron una colonoscopia en la que uno o más

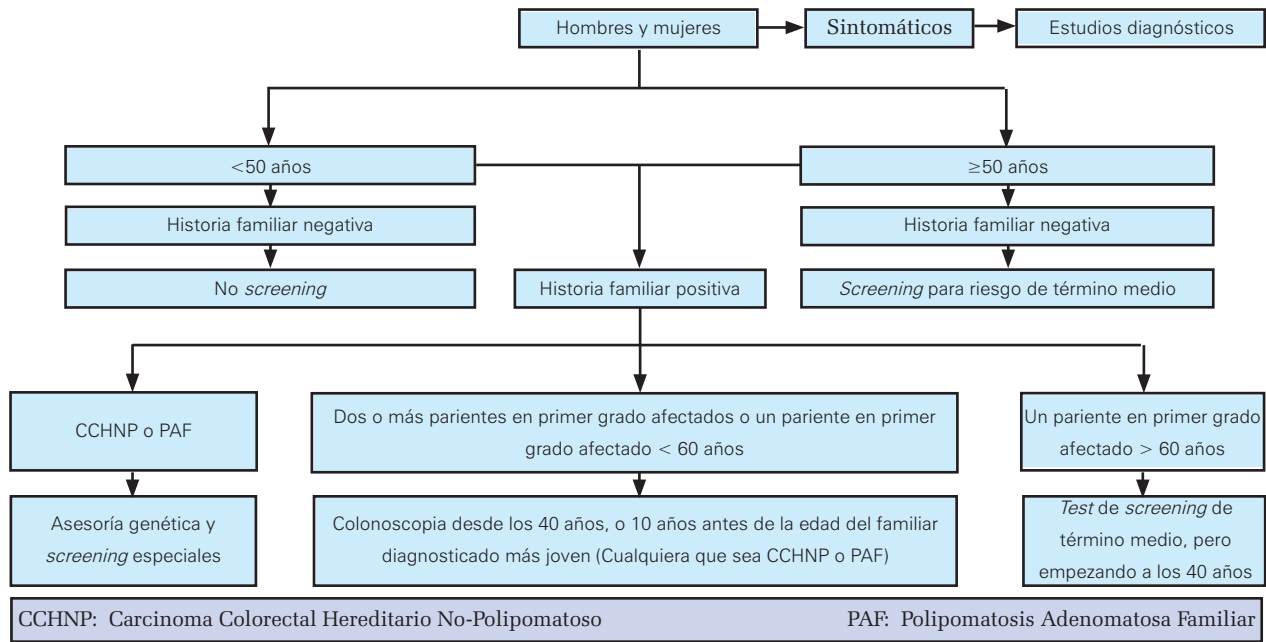


Figura 1. Algoritmo para la detección de cáncer de colon y recto.

adenomas del colon o del recto fueron removidos. A estos pacientes posteriormente se les hizo seguimiento periódico con colonoscopia durante un promedio de 6 años y se midió la incidencia de cáncer colorectal. Esta cohorte se comparó con otras tres:

COHORTE DE THE MAYO CLINIC

226 pacientes a los que se les detectó un pólipo mediante un enema con bario más allá del alcance de la sigmoidoscopia flexible, entre 1965 y 1970, que rechazaron la polipectomía quirúrgica y se les hizo seguimiento durante un promedio de nueve años.

COHORTE DE THE ST. MARK'S HOSPITAL DE LONDRES

1618 pacientes a los que se les realizó polipectomía en adenomas rectosigmoideos, pero que no se les realizó vigilancia posterior.

COHORTE DE SEER-MEDICARE

Durante los años del *National Polyp Study* que estableció tasas específicas de edad y sexo para el riesgo promedio de los pacientes en Estados Unidos.

Comparado con las cohortes de *The Mayo Clinic* y *The St Mark's Hospital*, las polipectomías en el *Nacional Polyp Study* redujeron el riesgo de cáncer colorectal en 88-90%; de manera similar, los participantes del *Nacional Polyp Study* tuvieron una reducción del cáncer colorectal del 76%, comparado con la esperada, según la base de datos del *SEER-Medicare*.

MANEJO

En caso de que al paciente se le haga diagnóstico de cáncer colorectal, debe practicársele resección quirúrgica de la masa tumoral excluyendo en algunos casos los estadios IV, y según el estadio se dará terapia neoadyuvante o adyuvante, como se describe posteriormente.

ESTUDIO PREQUIRÚRGICO

Incluye historia clínica completa, examen físico completo prestando especial atención en ascitis y hepatomegalia; tomografía axial computarizada abdominal y pélvica prequirúrgica para evaluar la presencia de metástasis; esto usualmente es útil de realizar antes de la cirugía, ya que si alguna anomalía hepática o en general se detecta, puede practicarse una biopsia al mismo tiempo de la cirugía del colon; si el paciente evidencia metástasis, frecuentemente se recomienda en todo caso realizar la cirugía para prevenir complicaciones de la obstrucción intestinal debida al tumor primario. Imagen del tórax, bien sea rayos X o tomografía axial computarizada. Antígeno Carcinoembrionario (ACE) sérico preoperatorio, el cuál si bien no es útil en el screening, tiene gran valor pronóstico. La mayoría de los pacientes sin evidencia de enfermedad metastásica tienen niveles normales de ACE, incluso aunque algunos desarrollarán enfermedad recurrente. Unos niveles altos de

ACE deben normalizarse después de la cirugía, o deberá hacerse tratamiento adicional de la enfermedad residual.

CIRUGÍA ABIERTA VS. LAPAROSCÓPICA EN EL CÁNCER COLORECTAL

Ambos tipos de cirugía presentan una sobrecarga y un riesgo de recurrencia similar, según lo demuestran tres estudios aleatorizados⁴⁴. Por ejemplo, en el estudio más largo de éstos la mortalidad a 30 días fue de 1% en los pacientes que se sometieron a cirugía abierta y de menos del 1% en aquellos que se sometieron a cirugía laparoscópica (p=0,40).

A pesar de la preocupación al inicio de la implementación de la cirugía laparoscópica, la enfermedad metastásica en el sitio del trócar ocurre en menos del 1% de los pacientes cuando la cirugía es realizada por un cirujano experimentado.

La cirugía laparoscópica es más demorada y menos costo-efectiva⁴⁵. En un estudio en Estados Unidos, la media de tiempo quirúrgico fue de 95 minutos para cirugía abierta contra 150 minutos de cirugía laparoscópica⁴². En contraste, la duración de administración de medicamentos para el dolor y el tiempo de hospitalización total fue de un día menos para cada una en la cirugía laparoscópica. La Sociedad Europea de Cirugía Endoscópica concluyó que los costos para procedimientos laparoscópicos son mayores⁴⁵.

CLASIFICACIÓN Y ESTADÍO

El sistema de estadiaje inicial para el carcinoma colorectal fue realizado por Duke², que fue modificado por Kirklin y cols. Estas clasificaciones se basaban en tres variables de pronóstico: Profundidad de la invasión del tumor a través de la pared intestinal, invasión de nodos linfáticos regionales y metástasis a distancia. A diferencia de otros tipos de cáncer, el tamaño del carcinoma colorectal por sí mismo, no afecta el pronóstico de la enfermedad.

En la actualidad, el sistema utilizado es el universal TNM (Tumor, Nodos, Metástasis). La *American Joint Commission on Cancer* revisó la clasificación TNM en su sexta edición⁴⁶, donde nuevas subcategorías del estadio II y III del cáncer colorectal, se incluyen para diferenciar los tumores, basados en la extensión de la invasión a través de la pared intestinal y el número de nodos linfáticos involucrados, uno a tres contra cuatro o más (tabla 2).

DISEMINACIÓN DEL CÁNCER COLORECTAL

El cáncer colorectal se disemina a través de invasión directa, a través de los conductos linfáticos, vía hematogena y por implantación. El cáncer que se origina por debajo del repliegue peritoneal (12–15 cm desde el margen anal), se considera cáncer del recto. La ubicación de éstas lesiones y el drenaje linfático de ésta área, necesita decisiones de manejo

Tabla 2. Clasificación TNM para cáncer de colon y recto.

Tumores primarios (T)		Nodos linfáticos (N)		Metástasis a distancia (M)	
Tx	No es posible valorar el tumor primario	Nx	No es posible valorar nodos regionales	Mx	No se puede determinar la presencia o ausencia de metástasis a distancia
Tis	Tumor in situ	N0	No hay metástasis a nodos regionales	M0	No hay metástasis a distancia detectadas
T1	Tumor invade submucosa	N1	Metástasis de 1 a 3 nodos regionales	M1	Presencia de metástasis a distancia
T2	Tumor invade muscularis propia	N2	Metástasis en 4 ó más nodos regionales		
T3	Tumor invade a través de la muscularis propia, hasta la serosa				
	Tumor invade directamente otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral				
Estadio I: No hay invasión a nodos linfáticos y el tumor no infiltra más allá de la capa muscular del intestino: T1 – 2, N0, M0			Estadio IIIA: T1 – 2, N1, M0		
Estadio II: No hay invasión de nodos linfáticos, pero el tumor infiltra y atraviesa la capa muscular del intestino:			Estadio IIIB: T3 – 4, N1, M0		
Estadio IIA: T3, N0, M0			Estadio IIIC: Cualquier T, N2, M0		
Estadio IIB: T4, N0, M0			Estadio IV: El paciente presenta metástasis a distancia. Los sitios que más comúnmente presentan metástasis son hígado, pulmón y nodos linfáticos lejanos. Las metástasis a hueso y cerebro son inusuales: Cualquier T, cualquier N, M1		
Estadio III: Hay invasión a los nodos linfáticos locales, pero no hay evidencia de metástasis a distancia:					

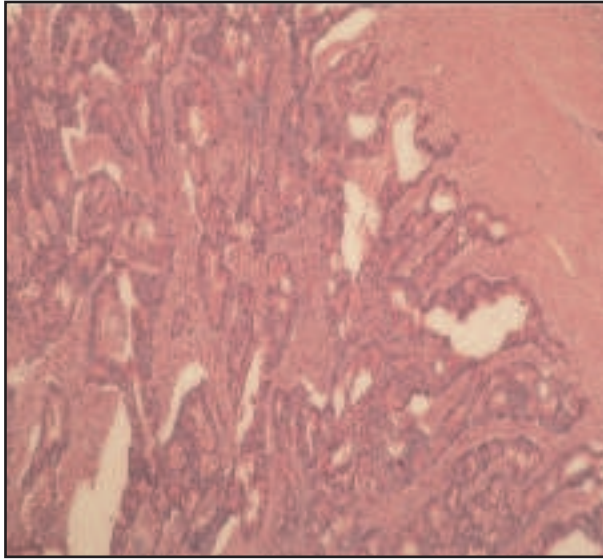


Figura 2. Adenocarcinoma de colon variedad intestinal moderadamente diferenciado e infiltrante, de paciente de sexo femenino de 43 años del Hospital Universitario de Santander. (Imagen de microscopía óptica a 10x, tinción HE).

especiales. El cáncer de recto que se origina bajo el repliegue peritoneal, tiene una alta tasa de recurrencia local. El cáncer del recto más inferior puede metastatizar por el plexo paravertebral, a los nodos supraclaviculares, pulmones, hueso y cerebro, sin involucrar al hígado.

TRATAMIENTO Y SOBREVIDA

Los siguientes son los esquemas de tratamiento para el cáncer colorectal empleado en la actualidad, basado en el estadio (tabla 3).

Basados en grandes estudios clínicos aleatorizados realizados en los años 80, tanto en los Estados Unidos como en Europa, el *National Cancer Institute* recomienda que todos los pacientes con cáncer de colon en estadio III deben ser sometidos a quimioterapia adyuvante⁴⁷. La radioterapia muy raramente se utiliza en el tratamiento del cáncer de colon.

Los pacientes con cáncer de recto en estadio II y III pueden ser sometidos a radioterapia para disminuir el riesgo de recurrencias locales que ocurren hasta en un 30% de éstos pacientes a los que sólo se les realiza cirugía. El riesgo de recurrencia es muy rara en el cáncer de colon (menos del 2%), y por lo tanto la radioterapia generalmente no se recomienda. Datos retrospectivos sugieren que los pacientes que presentan lesiones T4 o perforación, pueden beneficiarse de radioterapia adyuvante adicional a la quimioterapia, aunque no existen estudios adecuados que lo confirmen⁴⁸.

Para pacientes con cáncer rectal en estadio II ó III, las recurrencias locales ocurren en el 12–40%. La mejoría en la técnica quirúrgica, con disección precisa en la pelvis por una Excisión Mesorectal Total, parece que reduce ésta tasa de recurrencia. Adicionalmente, la radioterapia pre o postquirúrgica ha demostrado que reduce el riesgo de recurrencias locales⁴⁹. *El Colorectal Cancer Collaborative Group* realizó un metaanálisis de 8507 pacientes, provenientes de 22 estudios aleatorizados de radioterapia⁵⁰.

A cinco años, la radioterapia prequirúrgica se asoció con un riesgo significativamente menor de recurrencia local aislada, comparado con la cirugía sola (12,5% contra 22,2%). Para radioterapia postquirúrgica, el meta-análisis también demostró una reducción significativa en la tasa de recurrencias locales aisladas, comparado con la cirugía sola (15,3% contra 22,9%). Aunque el control local mejoró, bien con el tratamiento prequirúrgico o postquirúrgico, no se evidenció que ningún esquema de radioterapia mostrara ventajas en la sobrevida, comparado con la cirugía sola^{51,52}.

Varios estudios multi-institucionales aleatorizados publicados a finales de los años 80 y principios de los años 90, establecieron la quimioterapia y radioterapia combinadas postquirúrgicas, como el manejo estándar para pacientes con cáncer rectal resecado en estadio II ó III^{53,54}.

Una conferencia del “National Cancer Institute” en 1990, recomendó el uso de quimioterapia y radioterapia adyuvantes, para pacientes con cáncer de recto en estadio II y III^{55,56,58-61,63}.

En el año 2004, el *German Rectal Cancer Study* comparó la quimioradioterapia prequirúrgica y postquirúrgica, con el fin de determinar el beneficio del tratamiento prequirúrgico en pacientes con cáncer de recto en estadios II y III⁵⁷. De 823 pacientes, aquellos asignados a la quimioradioterapia prequirúrgica, tuvieron un riesgo acumulado a cinco años de recurrencias locales del 6% comparado con 13% de los que recibieron terapia postquirúrgica ($p=0,006$). De 194 pacientes de los que se presumía necesitaban una colostomía permanente antes de la aleatorización, el 39% de los tratados con quimioradioterapia prequirúrgica recibieron una colostomía no permanente (sin reseca el esfínter), comparado con 19% de los pacientes tratados con quimioradioterapia postquirúrgica ($p=0,004$).

Tabla 3. Tratamiento según estadio del cáncer de colon y recto.

Estadio	Cáncer de Colon	Cáncer de Recto
I (T1 - 2, N0, M0)	Cirugía	irugía
II (T3 - 4, N0, M0)	Cirugía +/- Quimioterapia [§]	Quimioradioterapia neoadyuvante [£] seguida de cirugía, seguido de quimioterapia adyuvante. ó Cirugía, seguida de Quimioradioterapia adyuvante y quimioterapia
III (cualquier T, N1 -2, M0)	Cirugía, seguida de Quimioterapia	Quimioradioterapia Neoadyuvante [£] , seguida de cirugía, seguido de quimioterapia adyuvante ó Cirugía, seguida de Quimioradioterapia adyuvante y quimioterapia
IV (cualquier T, cualquier N, M1)	Quimioterapia [»]	Quimioterapia [»]

§ Para pacientes con cáncer de colon en estadio II, el papel de la quimioterapia adyuvante es incierto. Ningún estudio ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo de la quimioterapia adyuvante. Para pacientes con enfermedad de alto riesgo (incluyendo obstrucción o perforación intestinal, lesiones T4 y muestreo inadecuado de nodos linfáticos), suele administrarse quimioterapia adyuvante, ya que éstos factores se asocian con un riesgo alto de recurrencia de la enfermedad (aunque estos factores son pronósticos, y no han demostrado ser predictivos del beneficio de la quimioterapia adyuvante).

£ Un estudio en Europa ha demostrado el beneficio de la radioterapia neoadyuvante de alta dosis y corta duración (sin quimioterapia), antes de la cirugía. A la fecha, no se ha realizado ningún estudio que compare la radioterapia y la quimioradioterapia neoadyuvantes.

» A los pacientes con cáncer colorectal en estadio IV, usualmente se les realiza resección del tumor primario, para evitar complicaciones y la morbilidad secundaria a obstrucción o sangrado. Muy pocos pacientes son candidatos a resección quirúrgica de masas metastásicas.

SOBREVIDA

El estadiaje inicial es el factor pronóstico más predictivo de sobrevida^{62,65}.

Los pacientes con una enfermedad en estadio I, tienen una sobrevida a cinco años mayor del 90% con cirugía.

Los pacientes con enfermedad en estadio II, tienen una sobrevida a cinco años de 60-85%, que depende de la extensión de la enfermedad a través de la pared del intestino y la existencia de otros factores pronósticos como obstrucción intestinal clínica, perforación intestinal y pobre diferenciación histológica que son de alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con una enfermedad en estadio III, tienen una sobrevida a cinco años que varía entre 35-70% dependiendo del número de nodos linfáticos positivos y la presencia de otras características del alto riesgo.

Tabla 4. Pronóstico de sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer de colon y recto.

	Cirugía	Cirugía + Quimioterapia adyuvante [€]
Estadio IIIA	52%	71%
Estadio IIIB	37%	51%
Estadio IIIC	21%	32%

€ La quimioterapia adyuvante fue basada en 5-Fluoracilo para éstos análisis. Posiblemente, con la adición de Oxaliplatino a los regímenes de quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III, la sobrevida a 5 años mejorará, aunque aún faltan datos que lo demuestren.

Finalmente, los pacientes con una enfermedad en estadio IV (metastásica), tienen menos del 5% de sobrevida a largo plazo⁶².

La sobrevida a cinco años de pacientes con cáncer de colon en estadio III, según el tratamiento al que se sometieron, bien sea cirugía sola, o cirugía asociada a quimioterapia adyuvante se muestra en la tabla 4.

SEGUIMIENTO

Los pacientes con cáncer colorectal no metastático, deben tener un seguimiento regular con sus médicos tratantes, posterior a la resección quirúrgica. A pesar de los múltiples intentos para determinar las estrategias para un seguimiento óptimo, ningún estudio ha determinado adecuadamente qué exámenes y con qué frecuencia deben realizarse a todos los pacientes^{64,66,68}.

Debido a que la mayoría de las recurrencias ocurrirán en los primeros dos a tres años posterior a la cirugía y casi todas en los primeros cinco años, el seguimiento debe ser más frecuente en los primeros años y continuar hasta por lo menos 5 años después de la resección⁶⁹⁻⁷⁴.

HERRAMIENTAS DE SEGUIMIENTO CONSIDERADAS ÚTILES

Consulta y examen médico, ACE sérico, colonoscopia de seguimiento y sigmoidoscopias adicionales para pacientes con cáncer rectal, imágenes diagnósticas con menor frecuencia.

HERRAMIENTAS DE SEGUIMIENTO NO CONSIDERADAS ÚTILES

Pruebas de función hepática, recuento sanguíneo completo.

Tres metaanálisis de estudios aleatorizados concluyeron que la vigilancia más intensiva que generalmente incluía imágenes diagnósticas, provee una ventaja en la sobrevida modesta, pero estadísticamente significativa, en relación a la vigilancia menos intensiva^{65,75-77}.

CÁNCER COLORECTAL METASTÁTICO

Para los pacientes con cáncer colorectal metastático, considerado irreseccable, se han establecido varias opciones de quimioterapia para proporcionarles beneficios (alivio de los síntomas y prolongación de la sobrevida). En general, la quimioterapia no se considera curativa. Sin embargo, en los últimos ocho años, múltiples agentes nuevos han incrementado la sobrevida media, en pacientes con enfermedad metastásica⁷⁸⁻⁸⁰.

TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

Existe gran cantidad de literatura de las metastectomías hepáticas, para lesiones solitarias de cáncer colorectal, con tasas de curación por encima del 30%⁸¹. Diversos sistemas de puntuación se han desarrollado para determinar cuáles pacientes se beneficiarán de la cirugía⁸²⁻⁴. Los criterios que se han aceptado que predicen una alta probabilidad de cura son: tumor primario metacrónico y metástasis, recurrencia de la enfermedad después de 12 meses de la resección primaria, menos de tres metástasis en un lóbulo del hígado, elevación normal del ACE prequirúrgico, lesión con menos de 5cm de tamaño, enfermedad primaria con nodos linfáticos negativos.

SUMMARY

Cancer of colon and recto. Justification: colorectal cancer is the third most frequent neoplasm in the World, which have had notable advances in screening, diagnosis and treatment. Objective: a revision of epidemiology, diagnosis and therapeutic advances of colorectal cancer was made. Materials and Methods: following Cochrane's methodology, a Medline research of articles published between January of 1980 and January of 2006 was made, using the words colorectal carcinoma; the articles considered relevant by the authors were selected of this research. Conclusions: notable advances have been developed in early diagnosis and treatment of colorectal cancer, which traduces in a better prognosis for the patients affected by this disease.(MÉDICAS UIS 2007;20(3):174-84)

Key words: Colonic Neoplasms. Epidemiology. Diagnosis. Therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Classification of cancer of rectum. Journal of Pathology and Bacteriology 35:323-32.

2. No authors listed, Cuthbert Esquire Dukes. Lancet 1977 Feb 19;1(8008):435.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al, Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P, Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
5. Pineros M, Hernandez G, Bray F, Increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. Cancer. 2004 Nov 15;101(10):2285-92.
6. Cuello C, Correa P, Haenszel W, Trends in cancer incidence in Cali, Colombia. J Natl Cancer Inst. 1983 Apr;70(4):635-41.
7. Lynch HT, de la Chapelle A, Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348:919-32.
8. Larsson SC, Orsini N, Wolk A, Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1679-87.
9. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Ann Intern Med 1995;122:327-34.
10. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al, Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst 1997;89:948-55.
11. Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. Sports Med 2004;34:239-52.
12. Giovannucci E, Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. Horm Metab Res 2003;35:694-704.
13. Ekobom A, Helmick C, Zack M, et al, Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990; 323:1228-33.
14. Jess T, Gamborg M, Matzen P, et al, Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol 2005;100:2724-9.
15. Krok KL, Lichtenstein GR, Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 2004;20:43-8.
16. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF, Acromegaly and gastrointestinal cancer. Cancer 1991;68:1673-7.
17. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW, Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. Arch Intern Med 1991; 151:1629-32.
18. Willett WC, Nutrition and cancer. Salud Publica Mex 1997;39:298-309.
19. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al, Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. Ann Intern Med 2004;140:603-13.
20. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al, Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. J Natl Cancer Inst 2000;92:1178-81.
21. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, et al, Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. J Natl Cancer Inst 2000;92:1888-96.
22. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al, Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. Jama 2005;294:914-23.
23. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al, Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology 2003;124:544-60.

24. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
25. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
26. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
27. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674-80.
28. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
29. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 199;84:1572-5.
30. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123:904-10.
31. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
32. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20.
33. Atkin W, Martin JP. Stool DNA-based colorectal cancer detection: finding the needle in the haystack. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:798-9.
34. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, et al. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials* 2000;21:251S-272S.
35. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-8.
36. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-74.
37. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:11-25; quiz 49-50.
38. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Cmaj* 2001;165:206-8.
39. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
40. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V6-9.
41. Bond JH. Polyp guideline, diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3053-63.
42. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.
43. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.
44. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004;363:1187-92.
45. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic resection of colon Cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2004;18:1163-85.
46. Greene F, Page D, Fleming I, et al. *AJCC Cancer Staging Handbook* (ed 6). New York, Springer, 2002.
47. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg* 2002;236:416-21; discussion 421.
48. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990;264:1444-50.
49. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11:1112-7.
50. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-19.
51. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
52. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
53. 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* 1989;7:1447-56.
54. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
55. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-96.
56. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
57. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8.
58. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
59. Wolmark N, Whittam TS, Keubler JP, Clangelo L, Smith RE. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-07. *J Clin Oncol* 2005;23:(Suppl 3500). abstract.

60. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al, Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-92.
61. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al, Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
62. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al, Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-96.
63. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001; 358:1291-304.
64. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:1465-72.
65. Douglass HO, Jr., Moertel CG, Mayer RJ, et al, Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986;315:1294-5.
66. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al, Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
67. 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;331:502-7.
68. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al, Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-26.
69. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI, Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130:1062-7.
70. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Feng C, et al, A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
71. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al, Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
72. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al, Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
73. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al, Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-23.
74. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al, Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
75. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al, Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2002;324:813.
76. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P, Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002200, 2002.
77. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al, Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395-407.
78. Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, et al, Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-9.
79. Engstrom P, Update: NCCN colon cancer Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3 (Suppl 1):S25-8.
80. Van Cutsem EJ, Kataja VV, ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 1):i16-7.
81. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J, Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005;23:8490-9.
82. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al, Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254-62.
83. Fong Y, Salo J, Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-23.
84. Meyerhardt JA, Mayer RJ, Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-87.