



Colorectal cancer: prevention and treatment

Title in Spanish: *Cancer colorrectal: prevención y tratamiento*

Julia Sánchez Gundín^{1,2}, Ana Isabel Torres Suárez^{2,3,*}, Ana María Fernández Carballido^{2,3}, Lidia Martínez Valdivieso¹, Dolores Barreda Hernández¹

¹Facultativo Especialista de Área, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Luz, Hermandad de Donantes de Sangre, S/N, 16002 Cuenca (España). ²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid (España). ³Instituto de Farmacia Industrial. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid (España).

ABSTRACT: Colorectal cancer (CRC) is one of the most commonly diagnosed cancers in the world, it is the third most prevalent tumor and the fourth cause of death. CRC can be classified as sporadic (90-95 %) or hereditary and it has a mortality rate of 19.6 per 100,000 inhabitants and an incidence rate of 46.4 per 100,000 inhabitants. Several risk and protective factors have been described according CRC, some independent of the patients' life-style, especially genetic factors, and others dependent on it, such as diet, obesity, physical activity, tobacco and alcohol. CRC screening tests are one of the causes involved in the reduction of mortality and the incidence of CRC, because they involve CRC detection in non-advanced stages that allow the disease to be treated in the early stages, providing better predictions. After the diagnosis of CRC, it is necessary to know the staging of the tumor in order to be able to use the best possible chemotherapy regimen. Adjuvant chemotherapy is used after curative surgery, mainly in patients with CRC in stage II with high risk and stage III (locally advanced tumors). Patients with stage IV tumors (metastatic tumor) benefit from neoadjuvant chemotherapy, which is previously administered to the surgical intervention in order to reduce the tumor. These treatment regimens are based on combinations of chemotherapy and molecular targeted therapies.

RESUMEN: El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comúnmente diagnosticados a nivel mundial, constituyendo el tercer tumor de mayor incidencia y la cuarta mayor causa de muerte. El CCR puede clasificarse como esporádico (90-95 %) o hereditario y presenta una tasa de mortalidad de 19,6 por cada 100.000 habitantes y una tasa de incidencia de 46,4 por cada 100.000 habitantes. Son varios los factores de riesgo y protectores del CCR que se han descrito, algunos independientes del tipo de vida de los pacientes, sobre todo factores genéticos, y otros dependientes del mismo, como son la dieta, la obesidad, la actividad física, el consumo de tabaco y de alcohol. Las pruebas de cribado del CCR son una de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR, pues suponen una detección de CCR en estadios no avanzados que permiten afrontar la enfermedad en etapas tempranas proporcionando así mejores pronósticos. Tras el diagnóstico de CCR hay que conocer la estadificación del mismo para poder emplear el mejor esquema de quimioterapia posible. La quimioterapia adyuvante se emplea tras la intervención quirúrgica con carácter curativo, principalmente en pacientes con CCR en estadios II de alto riesgo y estadio III (tumores localmente avanzados). Los pacientes con tumores en estadio IV (tumor extendido a otros órganos) se benefician de la quimioterapia neoadyuvante, administrada previamente a la intervención quirúrgica con el fin de reducir el tumor. Estos esquemas de tratamiento se basan en combinaciones de quimioterapia y terapias dirigidas.

*Corresponding Author: galaaaa@ucm.es

Received: April 23, 2017 Accepted: May 7, 2017

An Real Acad Farm Vol. 83, N° 2 (2017), pp. 188-199

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo con aproximadamente un millón de personas diagnosticadas anualmente (1). El CCR es el tercer cáncer más común diagnosticado en todo el mundo para ambos sexos, con una incidencia ligeramente superior en los hombres, después del cáncer de pulmón y cáncer de mama, y la cuarta mayor causa de muerte,

después del cáncer de pulmón, cáncer de hígado y cáncer de estómago (2). Sin embargo, la incidencia del CCR presenta una marcada variación geográfica (región con tasa más baja: África Central, 2,3 por cada 100.000 habitantes y región con tasa más alta: Japón, 49,3 por cada 100.000 habitantes) y una marcada variación según el desarrollo económico del país que se trate (dos tercios de todos los CCR diagnosticados se encuentran en países

desarrollados) (3). Concretamente en España, el CCR es el tumor maligno de mayor incidencia para ambos sexos, con 41.441 nuevos casos anuales y afectará a uno de cada 20 hombres y a una de cada 30 mujeres antes de cumplir los 74 años (4).

2. CLASIFICACIÓN

El CCR puede clasificarse como esporádico o hereditario. Se cree que más del 90-95% de estas neoplasias son esporádicas (3) y un 5-10% parecen tener un componente hereditario, cuyas subclases principales son dos trastornos autosómicos dominantes: poliposis adenomatosa familiar y CCR hereditario no asociado a poliposis, también conocido como Síndrome de Lynch (1).

Se cree que los CCR esporádicos surgen de:

- **Pólipos adenomatosos (adenomas):** son la vía principal (dos tercios) de desarrollo y progresión del CCR, pero sólo un pequeño porcentaje de ellos se convierten realmente en carcinoma. Además tienen diferentes patrones de crecimiento (5):

- *Tubular:* subtipo más frecuente. Pequeños pólipos adenomatosos.

- *Mixto tubulovelloso:* mezcla de ambos patrones de crecimiento, tubular y veloso.

- *Velloso:* adenomas de mayor tamaño, con mayor probabilidad de desarrollar neoplasia maligna.

- **Lesiones dentadas:** implican 3 tipos de pólipos, raramente malignos (6, 7):

- *Pólipos hiperplásicos* (28-42% de todos los pólipos detectados): más comunes en hombres y localizados principalmente en colon distal y recto.

- *Adenomas serrados* (9%): mayor prevalencia en mujeres de aproximadamente 60 años.

- *Adenomas dentados tradicionales* (1%): sin distinción sexual con mayor prevalencia en edades medianas cercanas a los 60 años.

- **Pólipos inflamatorios:** asociados a personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

3. LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Loupakis *et al.* (8) publicaron un interesante artículo donde se evaluó la ubicación del tumor primario en pacientes con CCR. Sugirieron que el CCR proximal en la flexión esplénica tenía mayor mortalidad que el CCR distal en la flexión esplénica. Otro hallazgo importante fue la asociación entre el CCR derecho y la quimiorresistencia, debido a una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mayor en pacientes con tumores en el

lado izquierdo (8). Estos datos hacen hincapié en que el CCR derecho e izquierdo tiene diferencias biológicas importantes y pueden deberse a perfiles biomoleculares distintos y específicos en función de la ubicación del tumor primario, con un posible mejor impacto en el pronóstico y en el beneficio del tratamiento en paciente con CCR izquierdo. Se sabe que el desarrollo embriológico del intestino distal, el ciego, el colon ascendente, la flexura hepática del colon y los dos tercios proximales del colon transverso se originan en el intestino medio, mientras que el tercio distal de la flexura transversal y esplénica, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto derivan del intestino posterior.

Del mismo modo, el *Cancer Genome Atlas Network* llevó a cabo un gran análisis a escala genómica de las muestras de CCR, que reveló diferencias biológicas significativas entre los CCR del lado derecho y los CCR del lado izquierdo, siendo en el lado derecho más frecuentemente hipermetilados e hipermutados (9). Otros datos de una gran cohorte de pacientes con CCR mostraron claramente que los CCR de lado derecho y de lado izquierdo se caracterizan por características clínicas, patológicas y moleculares específicas, identificando más de 1.000 genes expresados de manera diferente entre los dos sitios anatómicos (10). Además, las células epiteliales colorrectales están constantemente en contacto con el contenido intestinal, lo que podría desempeñar un papel crítico en la transformación celular y en el desarrollo y en la progresión del tumor. Los contenidos intestinales (residuos de alimentos, microbiota y productos de fermentación bacteriana) y sus interacciones con las células del huésped (células epiteliales e inmunitarias) pueden implicar directamente cambios moleculares celulares o, alternativamente, pueden influir diferencialmente en la evolución tumoral de acuerdo con características moleculares en neoplasias de células malignas (11). Los contenidos intestinales cambian gradualmente a lo largo de los diferentes sitios intestinales, y este hecho puede explicar por qué motivo las características moleculares del tumor cambian gradualmente a lo largo de los mismos. Además, el CCR derecho tiene una tasa más alta de comorbilidades como anemia, perforación intestinal y obstrucción que los tumores del lado izquierdo (10).

4. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

El sistema de estadificación más utilizado es el del *American Joint Committee on Cancer*, también conocido como el sistema TNM, descrito en las tablas 1 y 2 (12).

Tabla 1. Clasificación TNM del carcinoma colorrectal.

<i>T: tumor primario</i>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade la subserosa o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados.
T4a	El tumor invade el peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.
<i>N: ganglios linfáticos</i>	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos del tumor en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
<i>M: metástasis</i>	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis limitada a un solo órgano o sitio (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional).
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio del peritoneo.

Tabla 2. Estadios anatómicos/grupos pronósticos.

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4b	N2b	M0
	T4a	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any t	Any N	M1b

El estadio es el principal factor pronóstico. En resumen:

- *Estadio 0 o carcinoma in situ*: es la fase más temprana del CCR. Las células tumorales se encuentran situadas en la parte más superficial de la mucosa y en ningún caso la traspasa. No afecta a ganglios linfáticos.
- *Estadio I*: el tumor afecta a la pared del colon o recto sin traspasar la capa muscular. No existe afectación de ganglios linfáticos.
- *Estadio II*: el tumor ha infiltrado todas las capas de la pared del colon o recto. Puede invadir los órganos de alrededor. No se aprecia afectación ganglionar.
- *Estadio III*: el tumor ha invadido los órganos más próximos y afecta a los ganglios linfáticos.
- *Estadio IV*: el tumor se ha diseminado afectando a órganos alejados del colon o recto como hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional.

5. MORTALIDAD E INCIDENCIA

El CCR tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente 19,6 por cada 100.000 habitantes y una tasa de incidencia de aproximadamente 46,4 por cada 100.000 habitantes (13). Ambas tasas han ido cayendo en los últimos años debido al diagnóstico en un estadio temprano gracias al conocimiento de los factores de riesgo, las pruebas de cribado colorrectal y la mejora en el abordaje terapéutico. Concretamente en España, la supervivencia a los 5 años se sitúa en este momento por encima de la media de los países europeos, con un 64 %, mientras que la media europea es de un 57 % (4, 14).

6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER COLORRECTAL

Los factores de riesgo asociados al CCR se pueden dividir en independientes y dependientes, como se describe en la Tabla 3: factores de riesgo independientes y factores de riesgo dependientes.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal.

Factores de riesgo independientes	Factores de riesgo dependientes
Edad mayor de 50 años.	Dietas ricas en carnes rojas y alimentos procesados.
Antecedentes personales de pólipos colorrectales o CCR.	Inactividad física.
Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal.	Obesidad.
Antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o CCR.	Tabaco.
Síndromes hereditarios como: - Poliposis adenomatosa familiar. - CCR hereditario no asociado a poliposis o syndrome de Lynch. - Síndrome de Turcot. - Síndrome de Peutz-Jeghers. - Poliposis asociada al gen MUTYH.	Ingesta de alcohol.
Procedencia afro-americana.	
Judíos procedentes de la Europa del Este.	
<i>Diabetes Mellitus tipo 2.</i>	

6.1. *Factores de riesgo independientes*: aproximadamente el 5-10 % de los CCR se deben a defectos genéticos (15). Entre estas enfermedades se encuentran:

✓ *Poliposis adenomatosa familiar*. Enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la aparición de un gran número (más de 100) de pólipos de tipo adenomatoso en el colon y en el recto, existiendo alto riesgo de que estos adenomas puedan malignizarse. Es causada por mutaciones en el gen APC y supone alrededor del 1% de todos los CCR (15).

✓ *CCR hereditario no asociado a poliposis o syndrome de Lynch*. Enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante caracterizada por el desarrollo de CCR a edades más tempranas que el CCR esporádico, con predominio de localización en colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias tanto sincrónicas como metacrónicas tanto en el propio colon o recto, así como en

otros órganos (estómago, ovario, páncreas, riñón, uréteres, etc.). Se produce una mutación en la línea germinal de genes reparadores de ADN, principalmente en los genes MLH1, MSH2 y una pequeña proporción en los genes MSH6 y PMS2. Supone alrededor del 2-4% de todos los CCR (15).

✓ *Síndrome de Turcot*. También denominado “síndrome de tumor cerebral y poliposis” o “síndrome de glioma y poliposis”. Es un trastorno hereditario raro caracterizado por el desarrollo de neoplasias malignas en el sistema nervioso central asociadas a poliposis en el colon y en el recto, con pólipos que suelen ser el origen de CCR. Se han definido dos tipos de este síndrome, uno es causado por mutaciones en genes similares a los observados en la poliposis adenomatosa familiar, donde los tumores del sistema nervioso central son glioblastomas multiformes y otro que es causado por mutaciones similares a las producidas en el síndrome de

Lynch, donde los tumores del sistema nervioso central son meduloblastomas (15).

✓ *Síndrome de Peutz-Jeghers.* Enfermedad hereditaria rara que se caracteriza por la asociación de numerosos pólipos distribuidos por el aparato digestivo y zonas de pigmentación oscura en la mucosa de la boca y alrededor de los labios. Los pólipos son hamartomas y son causados por mutaciones en el gen *STK1* (15).

✓ *Poliposis asociada al gen *MUTYH*.* Enfermedad de herencia autosómica recesiva que predispone al CCR, donde se ve alterado un gen que codifica para una enzima ADN glicosilasa que repara el ADN mutado producto del daño oxidativo, de manera que la ausencia de esta enzima aumentaría la tasa de mutaciones somáticas permitiendo el desarrollo tumoral (15).

6.2. Factores de riesgo dependientes:

✓ *Dieta.* La inclusión de ciertos comportamientos nutricionales en los hábitos alimenticios parece estar asociada con una reducción significativa del riesgo de CCR. Algunos de estos comportamientos nutricionales son: número de comidas diarias, consumo de sal y comidas ya elaboradas o preparadas. El hábito de hacer ingestas frecuentes está relacionado con un mejor estado dietético y con un mejor control de la glucemia, mientras que el alto consumo de sal implica hipertensión, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, lo que conlleva una desfavorable epidemiología del CCR. Por otra parte, el uso de comidas ya elaboradas o preparadas incluye alimentos procesados a altas temperaturas (fritura, parrilla, barbacoa), que están relacionados con la formación de aminas aromáticas heterocíclicas, productos carcinógenos y mutagénicos (15). Un efecto protector contra el CCR podría ser la dieta mediterránea, que contiene (16-19):

- Elevadas proporciones de frutas, verduras, nueces, legumbres y semillas. Ricas en fibra dietética, que parece reducir el desarrollo de CCR debido a la reducción de exposición de la mucosa colónica a agentes carcinógenos. Además, la fibra vegetal sirve de sustrato a bacterias colónicas que general cadenas cortas de ácidos grasos como butirato, el cual posee una actividad anticarcinogénica (14).

- Ricas en fuentes de carbohidratos de bajo índice glucémico. Asociados con la reducción del riesgo de CCR. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 se ha asociado con un mayor riesgo de CCR debido a que promueve la migración celular, la proliferación celular, la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis y de la adhesión celular (20).

- Bajo consumo de carne roja. El consumo de carne roja se asocia con el desarrollo de CCR porque aumenta los niveles fecales de compuestos como N-nitroso, potencialmente cancerígeno (21).

- Consumo de aves y peces. Contienen pequeñas cantidades de micronutrientes (selenio, calcio), que se han asociado inversamente con el riesgo de CCR en algunos estudios epidemiológicos. Además, los ácidos grasos

omega-3, presentes en los peces, inhiben el crecimiento del tumor.

- Aceite de oliva. Contiene una alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico, que inhiben el desarrollo del CCR debido a la inducción de la apoptosis en las células cancerosas intestinales.

- Productos lácteos bajos en grasa.

- Rica en antioxidantes (vitamina C, carotenoides, fenoles y flavonoides). Puede estar implicado en la prevención de la iniciación y progresión del CCR y puede estar asociado con menores concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación y disfunción endotelial.

- Vitamina D y calcio. El aumento de la ingesta de vitamina D y calcio se han asociado con una disminución del riesgo de CCR (21).

✓ *Inactividad física.* Diferentes estudios han demostrado una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de CCR (22), ya que el ejercicio puede prevenir el desarrollo de pólipos a CCR debido a la reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal, que reducen la exposición de la mucosa colorrectal a carcinógenos fecales. Además, estos estudios apoyan firmemente un efecto beneficioso de la actividad física no sólo para la prevención primaria de la CCR, sino también después de su diagnóstico (23-26).

✓ *Obesidad.* Un elevado índice de masa corporal se ha asociado tanto con el desarrollo de adenomas colónicos como con el desarrollo de CCR, y hace complicada la gestión del mismo tras el diagnóstico debido a su asociación con resultados quirúrgicos deficientes (la cirugía es la modalidad de tratamiento más definitiva para CCR potencialmente curables). Además, la obesidad se asocia con síndromes metabólicos (hiperinsulinemia: implica resistencia a la insulina y niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1) y con hipertrofia adipocitaria o acumulación excesiva de tejido adiposo (27, 28). Los adipocitos participan como mediadores centrales de la respuesta inflamatoria en individuos obesos secretando hormonas, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que tienen relevancia para la patogénesis del CCR. Entre las hormonas secretadas por los adipocitos, las más relevantes son la adiponectina, la leptina y la grelina, que promueven la mitosis de las células CCR, la angiogénesis y la tumorigénesis y suprimen la apoptosis de las células epiteliales del colon.

✓ *Tabaco.* En varios estudios se ha observado un aumento de varias alteraciones genéticas (mutaciones transversales) en el CCR de pacientes fumadores, asociándose el tabaquismo a un aumento del riesgo de padecer CCR (29).

✓ *Alcohol.* Existe una relación lineal entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR, de manera que ingestas superiores a 12,5-30 g de etanol al día se ha asociado con un aumento del riesgo de CCR (30, 31) pues el alcohol induce el citocromo P-450, que inhibe la desintoxicación de carcinógenos. Sin embargo, un estudio en una población mediterránea sugiere un efecto protector del

consumo moderado de alcohol en el desarrollo del CCR (32).

En lo que se refiere al desarrollo de los países, el *World Health Report* en 2015 hizo hincapié en el problema que supone el sobrepeso, tabaquismo y consumo de alcohol en los países desarrollados, contribuyendo a enfermedades como son por ejemplo el cáncer (33).

7. PRUEBAS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las pruebas de cribado del CCR es otra de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR. Tienen un papel importante no sólo en el diagnóstico, sino también en la prevención de la CCR pues implican la detección y extirpación de pólipos precancerosos, previniendo el desarrollo de tumores malignos y/o su detección en estadios precoces. El cribado de CCR tiene como público tanto a población de riesgo medio (población entre 50 y 74 años sin antecedentes familiares) (34) como población de riesgo alto (población con antecedentes familiares).

En general, las pruebas de cribado colorrectal se pueden dividir en dos grupos descritos en la tabla 4: pruebas basadas en muestras biológicas y pruebas basadas en técnicas de imagen (35).

7.1 Pruebas basadas en muestras biológicas:

✓ *Tests de sangre oculta en heces:* el más ampliamente usado es el test de guayaco, que se basa en la detección de la actividad peroxidasa de la hemoglobina, emitida a la luz intestinal de algunos adenomas y del propio CCR, debido a la posible ulceración y friabilidad de los mismos. Dos pequeñas muestras de heces son recogidas durante tres deposiciones consecutivas. Es un test muy barato, pero su principal limitación es su alto porcentaje de resultados falsos positivos que obliga a la realización de una colonoscopia en todos los pacientes que hayan dado positivo. La especificidad de la prueba es aproximadamente del 80%, aunque la sensibilidad es inferior. Otra limitación es las restricciones dietéticas que precisa, pues no distingue entre hemoglobina humana y no humana (34).

✓ *Tests inmunoquímicos fecales:* tienen una sensibilidad superior a los test de guayaco, pues estas técnicas incorporan métodos inmunológicos cuantitativos y cualitativos que detectan específicamente sangre humana. En cambio, presentan una baja especificidad y alto coste. Además pueden dar lugar a resultados falsos negativos en los sangrados procedentes del tracto gastrointestinal superior por el proceso de degradación de la hemoglobina en su recorrido por el tubo digestivo (34).

✓ *Tests de detección fecal de ADN humano fecal:* se basan en la detección de mutaciones del ADN en heces, que permite detectar carcinomas no sangrantes, mejorando la sensibilidad de las pruebas de sangre oculta en heces. El problema fundamental es que no existe una única diana de ADN, sino que existen múltiples alteraciones (KRAS, adenomas poliposis coli, p53, inestabilidad de mirosatélites) que deben ser chequeadas para lograr una alta sensibilidad. Además presentan el inconveniente del alto coste (35).

7.2 *Pruebas basadas en imágenes:* tienen como desventaja el alto coste, sin embargo, el ahorro de costes se consigue con la detección en estadios precoces de las neoplasias, evitando de este modo los costes derivados del uso de quimioterapia en estadios avanzados, además de la innegable ventaja en cuanto a supervivencia y calidad de vida global.

✓ *Colonoscopia:* es la mejor técnica para el cribado CCR, se considera la prueba *gold standard*. Permite la visualización de todo el colon y además de detectar neoplasias en pacientes de alto riesgo, permite en el mismo acto la resección de pólipos durante el proceso y la toma de biopsias (36), asociándose con una reducción de la incidencia de CCR en hasta un 90% (7, 37).

✓ *Sigmoidoscopia:* es de menor eficacia que la colonoscopia para la reducción de la incidencia global del CCR, puesto que sólo permite explorar hasta 60 cm, quedando parte del colon proximal sin explorar. También permite realizar polipectomía y en aquellos casos en que se detectan pólipos en la rectosigmoidoscopia, se puede completar con una colonoscopia total, incrementándose la incidencia de la detección de la neoplasia (34).

✓ *Enema opaco:* se trata de una prueba de rayos X y no hay datos científicos que avalen su eficacia como prueba en el cribado poblacional. No obstante su principal inconveniente es que el paciente tiene que someterse a una colonoscopia posterior si se identifican anomalías durante la exploración (15).

✓ *Colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada:* se trata de un examen radiológico que emplea la tomografía computarizada para obtener una visión interna del colon. Su uso es interesante en pacientes donde la colonoscopia resultase especialmente peligrosa debido a la existencia de otras patologías médicas concomitantes como pudieran ser trastornos cardiopulmonares, situaciones de anticoagulación, obstrucción intestinal, etc. El principal inconveniente es que se trata de una técnica diagnóstica y no permite la resección simultánea de los pólipos (15).

Tabla 4. Pruebas de cribado del cáncer colorrectal.

<i>Pruebas basadas en muestras biológicas</i>	<i>Pruebas basadas en imágenes</i>
Test de sangre oculta en heces.	Colonoscopia.
Tests inmunoquímicos fecales.	Sigmoidoscopia.
Tests de detección fecal de ADN humano fecal.	Enema opaco.
	Colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada.

8. MEJORA EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

8.1. Quimioterapia adyuvante

El tratamiento farmacológico del CCR ha evolucionado mucho en los últimos años. En cuanto a la *quimioterapia adyuvante*, usada tras la cirugía con la finalidad de disminuir las recidivas y aumentar la supervivencia de los pacientes, el 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido la base del tratamiento y se ha demostrado que la adición de oxaliplatino e irinotecan a 5-FU ha aumentado la supervivencia global (SG) de 12 a aproximadamente 18 meses (38). Además, el 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina como agente único o en combinación con oxaliplatino, con la ventaja de su administración oral y perfil de seguridad más favorable (con la excepción de una tasa relativamente más alta de eritrodismesia palmoplantar). Estos regímenes se consideran generalmente intercambiables (39) y existen varias variaciones de estas combinaciones con los acrónimos FOLFOX (5-FU + oxaliplatino), XELOX o CAPOX (capecitabina + oxaliplatino) y FOLFIRI (5-FU + irinotecan). La combinación de capecitabina + irinotecan (XELIRI) y la combinación de 5-FU + oxaliplatino + irinotecan (FOLFOXIRI) son probablemente más tóxicas (40-43).

El 5-FU se usa frecuentemente en combinación con ácido folínico (leucovorin), lo que parece potenciar los efectos inhibidores del crecimiento del 5-FU. El leucovorin puede aumentar la unión del fluorouracilo a una enzima dentro de las células cancerosas. Como resultado, el 5-FU puede permanecer en la célula cancerígena más tiempo (44).

La duración de la terapia adyuvante debe ser de 6 meses, aunque implica una cuestión importante dada la neurotoxicidad acumulada de oxaliplatino, que a veces obliga a no finalizar dicho tratamiento.

8.2. Cáncer colorrectal estadio I

El tumor está localizado y el tratamiento es exclusivamente quirúrgico, con excelente pronóstico tras la intervención. Estos pacientes no se benefician de la quimioterapia adyuvante.

8.3. Cáncer colorrectal estadio II

En particular, los pacientes diagnosticados de CCR estadio II tienen un buen pronóstico después de la resección quirúrgica curativa y no parecen beneficiarse de la quimioterapia adyuvante (45). La relación riesgo-beneficio para la quimioterapia en estos pacientes debe considerarse caso por caso y los clínicos deben basarse en el beneficio absoluto más que en las reducciones del riesgo relativo. El uso de FOLFOX es apropiado quizás para aquellos pacientes con CCR en estadio II seleccionados como de alto riesgo (46).

8.4. Cáncer colorrectal estadio III

Tras una cirugía con intención curativa, los pacientes con CCR estadio III, se benefician de la adición de oxaliplatino a 5-FU o a capecitabina como terapia adyuvante, con una mayor SLP para ambos regímenes [HR 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,93; p = 0,002] (46) y (HR 0,80, IC del 95%, 0,69 a 0,93, p = 0,0045) (47), respectivamente]. Capecitabina es por lo tanto una alternativa eficaz a 5-FU como terapia adyuvante (48). Además, el régimen de FOLFOX ha mostrado una tendencia al beneficio en la tasa de SG, 78,5% y 76,0% en los grupos FOLFOX y 5-FU respectivamente (HR 0,84, IC del 95%, 0,71 a 1,00; p = 0,046) (49). En general, los beneficios de la adición de oxaliplatino son menos claros cuando el riesgo de recidiva es bajo (grado bajo, enfermedad T1/2 o N1) o alto (comorbilidades asociadas, ancianos, mal EGOG) (39). ECOG se trata de una escala desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* con el objetivo de medir la repercusión funcional de la enfermedad oncológica en el paciente como criterio de progresión. La escala ECOG consta de 5 categorías resumidas en la tabla 5 (50, 51).

En cuanto al irinotecan, su adición a 5-FU en pacientes con CCR estadio III no demostró ventaja en SLP ni SG en estudios de fase III adyuvantes en comparación con 5-FU en monoterapia (52).

Los agentes biológicos han sido decepcionantes en los estudios adyuvantes de pacientes con CCR estadio III a pesar de su eficacia en el CCR metastásico (CCRM), como se verá a continuación.

Tabla 5. Escala ECOG.

Grade	ECOG
0	Totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar cabo el trabajo de naturaleza liviana o sedentaria, p. ej., tareas domésticas livianas, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Levantado y caminando más del 50% de las horas de vigilia.
3	Paciente capaz sólo de cuidados personales limitados; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a una cama o silla.
5	Fallecido.

8.5. Cáncer colorrectal estadio IV

Cuando las lesiones tumorales se convierten en metastásicas, la estrategia general de tratamiento depende de si la enfermedad es reseccable o sólo es susceptible de un tratamiento paliativo. La evaluación de estos pacientes con CCRm debe ser establecida por un comité multidisciplinario, que debe determinar las metas del tratamiento: prolongación de la supervivencia, curación, mejoría de los síntomas relacionados con el tumor, detención de la progresión tumoral y/o mantenimiento de la calidad de vida.

Si la enfermedad metastásica es reseccable, la prioridad del tratamiento de primera línea es el control inmediato del tumor para mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad, estabilizar rápidamente la enfermedad progresiva y reducir las metástasis antes de la cirugía (*quimioterapia neoadyuvante*). El tratamiento médico de CCRm implica recientemente quimioterapia en combinación con nuevas terapias dirigidas, proporcionando estos nuevos regímenes una mayor tasa de resección, mayor SLP y mejor SG (53). Hay poca diferencia en la eficacia entre FOLFOX y FOLFIRI como tratamientos quimioterápicos de primera línea y la principal diferencia entre ambos regímenes es el perfil de toxicidad; más efectos secundarios gastrointestinales, fatiga y alopecia en pacientes tratados con FOLFIRI y más trombocitopenia, neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con FOLFOX (54, 55). La elección de un régimen sobre el otro depende de factores tales como son la edad del paciente, ECOG, las comorbilidades asociadas, la preferencia del paciente y la toxicidad o disponibilidad de los fármacos. La exposición a los tres agentes citotóxicos (5-FU, oxaliplatino e irinotecan) en varias secuencias puede resultar en una supervivencia más larga.

Entre las nuevas terapias dirigidas que se usan en combinación con los esquemas de quimioterapia habría que mencionar:

- *Bevacizumab*: anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (56). En cuanto al perfil de seguridad, bevacizumab presenta efectos adversos severos poco frecuentes con una toxicidad aceptable clínicamente manejable (hipertensión,

proteinuria, sangrado, tromboembolismo, perforación gastrointestinal, etc.) (57, 58).

- *Cetuximab* y *panitumumab*: anticuerpos monoclonales cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (56). En cuanto a la genética, se sabe que la mutación del gen KRAS es predictivo de no respuesta al tratamiento con cetuximab y panitumumab (59, 60), pero los pacientes con mutaciones en el codón 13 del gen KRAS, que representan aproximadamente 15-20 % de todos MKRAS, parecen responder a cetuximab con una magnitud similar a los de tipo KRAS nativo (61, 62). Respecto al panitumumab, los pacientes con mutaciones en RAS y en el exón 2 de KRAS son predictivos de buenos resultados, respondiendo de manera similar que los pacientes con KRAS nativo (63). El efecto adverso más común para ambos anticuerpos son los trastornos de la piel y del tejido cutáneo, sin relacionarse muertes con dicha toxicidad (64, 65).

A pesar de los aumentos en la SLP y SG, muchos pacientes inevitablemente progresan a la primera línea de tratamiento quimioterápico, implicando el cambio a terapias de segunda línea. Para la mayoría de los pacientes la progresión después de un esquema que incluya oxaliplatino resultará en un cambio a terapia basada en irinotecán y viceversa. Como en la primera línea, los esquemas de tratamiento se basan en un régimen quimioterápico más terapias dirigidas, pudiendo ser valorados en esta línea, también fármacos como aflibercept, proteína recombinante que se une al VEGF. Este fármaco sólo presenta beneficio en asociación con el esquema FOLFIRI, presentando un perfil de seguridad relacionado con el tratamiento anti-VEGF (hipertensión, sangrado mucoso, proteinuria) (66).

El esquema de elección, dependerá como en la primera línea de varios factores como son el estadio KRAS, la edad del paciente, el ECOG, las comorbilidades asociadas, la toxicidad y la disponibilidad el fármaco.

Muchos pacientes que progresan después de todas las terapias estándar mantienen un buen ECOG y buena función orgánica, pudiendo ser candidatos a terapias adicionales como son regorafenib y TAS-102, fármacos de administración oral independientes de mutaciones en el gen KRAS. El regorafenib presenta como principales

efectos adversos eritrodisestesia palmo-plantar, hipertensión, hiperbilirrubinemia, hipofosfatemia y aumento de alanina aminotransferasa (67) y el TAS-102, principalmente neutropenia, seguido de diarrea, fatiga, náuseas (68, 69).

Por último, algunos de los pacientes con CCRm presentan una enfermedad no resecable y serán sólo candidatos a *quimioterapia paliativa*. Para estos pacientes, la quimioterapia más bevacizumab, quimioterapia más terapias EGFR dirigidas o quimioterapia sola sería una opción de tratamiento de primera línea apropiada. Los objetivos del tratamiento paliativo son la prolongación de la supervivencia, el control de los síntomas y el mantenimiento de la calidad de vida.

9. CONCLUSIONES

El CCR es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y el tercer tumor de mayor incidencia a nivel mundial. Son varios los factores de riesgo y protectores del CCR que se han descrito, algunos independientes del tipo de vida de los pacientes y otros dependientes del mismo. Las pruebas de cribado del CCR son una de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR, pues suponen una detección de CCR en estadios no avanzados que permiten afrontar la enfermedad en etapas tempranas proporcionando así mejores pronósticos. Tras el diagnóstico de CCR hay que conocer la estadificación del mismo para poder emplear el mejor esquema terapéutico posible; en los estadios I y II (tumores localizados) el tratamiento es únicamente quirúrgico y, en los casos de estadios II de alto riesgo y estadio III (tumores localmente avanzados) se complementa con quimioterapia adyuvante. Para el manejo de la enfermedad metastásica (estadio IV) se utilizan combinaciones de quimioterapia y fármacos biológicos.

10. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

11. REFERENCIAS

1. Choong MK, Tsafnat G. Genetic and Epigenetic Biomarkers of Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(1):9-15.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
3. Watson AJM, Collins PD. Colon Cancer: A Civilization Disorder. *Dig Dis.* 2011;29(2):222-28.
4. Incidencia del cáncer de colon. Asociación Española Contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/incidencia.aspx>
5. Iravani S, Kashfi SMH, Azimzadeh P, Lashkari MH. Prevalence and Characteristics of Colorectal Polyps in Symptomatic and Asymptomatic Patients Undergoing Colonoscopy from 2009-2013. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9933-37.
6. Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger Fet al. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):2896-904.
7. Anderson JC, Shaw RD. Update on Colon Cancer Screening: Recent Advances and Observations in Colorectal Cancer Screening. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014;16(9):403.
8. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3).
9. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330-37.
10. Hong Shen, Jiao Yang, Qing Huang, Meng-Jie Jiang, Yi-Nuo Tan, Jian-Fei Fu, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(21): 6470-78.
11. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut.* 2012;61(6):847-54.
12. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum cancer staging (7th edition). Disponible en: <http://cancerstaging.org/referencestools/quickreferenc es/documents/colonmedium.pdf>
13. Jorgensen B, Knudtson J. Stop colon cancer. Colorectal Cancer Screening-Updated guidelines. *S D Med.* 2015;Spec No:82-7.
14. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional de Cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. *ANALES Sis San Navarra* 2003;26(1):79-97.
15. American Cancer Society. Colorectal cancer prevention and early detection. 2014. Disponible en: <https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webc ontent/003170-pdf.pdf>
16. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Xinopoulos D. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 2013;16(5):928-35.
17. Genkinger JM, Koushik A. Meat Consumption and Cancer Risk. *PLoS Med.* 2007;4(12):e345.
18. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A. Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer: The Protective Role of Mediterranean Diet—A Case-Control Study. *Angiology.* 2012;63(5):390-96.
19. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep.* 2016;5:9-17.

20. Giovannucci E. Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J Nutr*. 2001;131(11):3109–20.
21. Lee YC; Lee YL, Chiang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *Los One* 2013. 8(11):e78709.
22. [Slattery ML](#), [Edwards S](#), [Curtin K](#), [Ma K](#), [Edwards R](#), [Holubkov R](#), [Schaffer D](#). Physical activity and colorectal cancer. *Am J Epidemiol*. 2003;158(3):214-24.
23. [Mehta M](#), [Shike M](#). Diet and physical activity in the prevention of colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(12):1721-6.
24. [Rosenberg L](#), [Boggs D](#), [Wise LA](#), [Palmer JR](#), [Roltsch MH](#), [Makambi KH](#) et al. A follow-up study of physical activity and incidence of colorectal polyps in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(8):1438-42.
25. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1825-34.
26. Wolin KY, Patel AV, Campbell PT, Jacobs EJ, McCullough ML, Colditz GA et al. Change in physical activity and colon cancer incidence and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3000-4.
27. [Riondino S](#), [Roselli M](#), [Palmirota R](#), [Della-Morte D](#), [Ferroni P](#), [Guadagni F](#). Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5177-90.
28. [Ma Y](#), [Yang Y](#), [Wang F](#), [Zhang P](#), [Shi C](#), [Zou Y](#) et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e53916.
29. [Diergaarde B](#), [Vrieling A](#), [Van Kraats AA](#), [Van Muijen GN](#), [Kok FJ](#), [Kampman E](#). Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis*. 2003;24(3):565-71.
30. [Cho E](#), [Smith-Warner SA](#), [Ritz J](#), [Van den Brandt PA](#), [Colditz GA](#), [Folsom AR](#) et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):603-13.
31. [Fedirko V](#), [Tramacere I](#), [Bagnardi V](#), [Rota M](#), [Scotti L](#), [Islami F](#) et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann* 2011;22(9):1958-72.
32. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A et al. Al Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jun;55(6):703-10.
33. World Health Organization. World Health Statistics 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf?ua=1&ua=1.
34. López Torres G, Hernández Carmona A. Cribado del cáncer colorrectal. *AMF* 2010;6(6):338-45.
35. Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Moshenyat Y. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(10):178–83.
36. Singh S, Slingh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Interval Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1375-89.
37. Chattree A, Lee T, Guota S, Rutter MD. Management of colonic polyps and the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(3):132-7.
38. Cheng Y, Yang H, Chen G, Zhang Z. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7: 1315–22.
39. Price TJ, [Segelov E](#), [Burge M](#), [Haller DG](#), [Ackland SP](#), [Tebbutt NC](#) et al. Current opinion on optimal treatment for colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(5):597-611.
40. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Dis*. 2011;13(8):846-52.
41. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006;94(6):798-805.
42. Cersosimo RJ. Management of advanced colorectal cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(5):395-406.
43. Cersosimo RJ. Management of advanced colorectal cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(6):491-506.
44. Van der Wilt CL, Pinedo HM, Smid K, Cloos J, Noordhuis P, Peters GJ. Effect of folinic acid on fluorouracil activity and expression of thymidylate synthase. *Semin Oncol*. 1992;19(3):16-25.
45. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau Sn, Labianca R, Hamilton SR et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracilbased adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20), 3219–26.
46. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3768–74.
47. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E et al. Capecitabine plus oxaliplatin

- compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465–71.
48. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1190-7.
 49. André T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C 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(19):3109-16.
 50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
 51. Nabala M, Pascual A, Llombarth A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. *Aten Primaria* 2006;38(2):21-8.
 52. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3117-25.
 53. Ribecco AS, Pino MS, Cipriani G, Marinozzi C, Fioretto L. Molecularly targeted therapy: toxicity and quality of life considerations in advanced colorectal cancer. [Expert Rev Anticancer Ther.](#) 2013;13(10):1181-91.
 54. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):4866-75.
 55. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
 56. Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
 57. Puthillath A, Patel A, Fakhri MG. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *Onco Targets Ther.* 2009;2: 1–15.
 58. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015. 28;21(16):5072-80.
 59. Qi-Bin Song, Qi Wang, Wei-Guo Hu. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015. 14;21(14): 4365–72.
 60. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015. 26(1):13-21.
 61. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Cutsem EV. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3570-77.
 62. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):692-700.
 63. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Taberero J, Burkes R, Barugel M et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
 64. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663-71.
 65. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M 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(31):4697-705.
 66. Van Cutsem E, Taberero 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(28): 3499–3506.
 67. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
 68. Abstract number 0-0022. 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer. Phase III Trial Shows Improved Survival With TAS-102 in Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. *Ann Oncol.* 2014;25(2).

69. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):993-1001.