1. **OBJETIVO**

Brindar recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de personas con sospecha o diagnóstico de cáncer de colon y recto con el fin de disminuir su incidencia y mortalidad.

1. **RESPONSABLE**

Especialista en Oncología

1. **RECURSOS**
   1. Personal

* Enfermera jefe de Quimioterapia
* Auxiliar de enfermería de Quimioterapia
* Químico farmacéutico de Quimioterapia
* Medico de soporte oncológico
* Oncólogo
  1. Insumos y Dispositivos médicos
* Equipo de bomba de infusión
* Yelco
* Gasas
* Guantes estériles
* Guates de manejo
* Agujas surecam
* Jeringas
* Agujas hipodérmicas
* Solución de limpieza ( jabón quirúrgico y dermocidal )
* Opsite
* Buretrol
* Tapón clave.
* Pañines de clorhexidina
* Venda adhesiva .
* Humidificadores de oxigeno
* Cánulas nasales para oxígeno .
* Lanceta para glucometría
  1. Equipos biomédicos
* Bomba de infusión
* Cama hospitalaria
* Silla reclinomatic
* Pulsoximetro
* Termómetro
* Monitor de signos vitales
* Fonendoscopio
* Glucómetro
* Balas de oxigeno
* Tensiómetro
* Carro de paro: desfibrilador y succionador .
  1. **Medicamentos**

5 fluoruracilo.

Leucovorina

Oxaliplatino

Irinotecan

Bevacizumab

Cetuximab

Panitumumab.

1. **ALCANCE**

El presente protocolo aplica para pacientes adultos con alguna de las siguientes características:

* Individuos a riesgo promedio: edad mayor o igual a 50 años y sin factores de riesgo para cáncer colorrectal.
* Individuos con factores de riesgo para cáncer colorrectal tales como:

-Antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario

-Antecedentes familiares en primer grado de poliposis adenomatosa familiar (PAF)

-Individuos a riesgo o con historia familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario (CCNPH)

-Individuos con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

-Individuos con antecedentes de pólipos adenomatosos del colon

-Individuos con antecedentes de pólipos hiperplásicos del colon.

* Adultos con diagnóstico de lesiones premalignas o iniciales de cáncer colorrectal.
* Adultos con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado

Este protocolo no aplica para pacientes con patologías benignas del colon y otras malignidades del colon y recto como tumores neuroendocrinos o tumores del estroma gastrointestinal.

1. **ENFOQUE DIFERENCIAL**

La aplicación de este procedimiento a todos los pacientes se realiza sin ningún tipo de discriminación, marginación, invisibilización y violencia,  permitiendo la inclusión de la población vulnerable con discapacidad múltiple, trastornos médicos subyacentes, ciclo de vida (adulto y vejez), inclusión étnica (afrodescendiente, indígena, Rron, Gitano), Orientación sexual e identidad de género (hombre, mujer y población LGTBI), Población rural y urbana, Migrantes, nivel educativo y victimas de conflicto armado. Las particularidades se abordan en el protocolo de atención con enfoque diferencial de CECIMIN.

1. **GENERALIDADES** 
   1. **METODOLOGÍA**

La elaboración de este protocolo se realizó teniendo en cuenta la adopción de la Guía [“GPC para la detección temprana, diagnóstico,](https://app01.colsanitas.com/Isolucion40Colsanitas/BancoconocimientoCOLSANITAS/a/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71.asp?Debug=YES&Id_Articulo=9278&VistaPrevia) [tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer](https://app01.colsanitas.com/Isolucion40Colsanitas/BancoconocimientoCOLSANITAS/a/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71.asp?Debug=YES&Id_Articulo=9278&VistaPrevia) [de colon y recto, Colombia 2017”](https://app01.colsanitas.com/Isolucion40Colsanitas/BancoconocimientoCOLSANITAS/a/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71.asp?Debug=YES&Id_Articulo=9278&VistaPrevia) . Teniendo en cuenta que somos parte de la Unidad de Cáncer de la Clínica Colsanitas, se adoptaron las guías que la Unidad de Cáncer revisó y siguiendo nuestro procedimiento de adopción de guías de CECIMIN.

* 1. **DEFINICIONES**
* **CCR:** cáncer de colon y recto
* **KRAS/NRAS/BRAF mutado:** variante mutada de los genes KRAS o NRAS o BRAF
* **KRAS/NRAS/BRAF nativo o silvestre:** variante no mutada KRAS o NRAS o BRAF
* **FOLFOX:** Esquema de quimioterapia que contiene 5-Fluoracilo, Leucovorin, Oxaliplatino
* **CAPOX:** Esquema de quimioterapia que contiene Capecitabine y Oxaliplatino **FOLFIRI:** Esquema de quimioterapia que contiene 5-Fluoracilo, Leucovorin e Irinotecan
* **PET-CT:** Tomografía por emisión de positrones.
  1. **DESCRIPCION DE LA PATOLOGIA**
* **Tratamiento de Enfermedad Temprana**

Se adoptan las recomendaciones de la GPC del MSPS de Colombia 2017:

-El tratamiento adyuvante puede tener en cuenta la estadificación como alto (T4 y / o N2) y bajo riesgo (T1-3 N1) en pacientes con cáncer de colon en estadio III, aunque esta se basó en un análisis post hoc del estudio IDEA.

-La duración del tratamiento adyuvante a base de oxaliplatino para el cáncer de colon en estadio III según los datos de IDEA se puede adaptar a 3 meses para CAPOX (enfermedad T1-3 N1), 6 meses para CAPOX (enfermedad T4 o N2) o 6 meses para FOLFOX (enfermedad T4 o N2), también teniendo en cuenta las características de riesgo patológico, la comorbilidad del paciente y la percepción del riesgo. (Ver Figura 1).

-Para los pacientes no aptos para oxaliplatino, el tratamiento con capecitabina o con infusión de 5FU/LV (de Gramont) son esquemas adyuvantes aceptables para una duración de 6 meses.

-Para pacientes con cáncer de colon en estadio II de bajo riesgo, se recomienda un seguimiento, mientras que la quimioterapia con fluoropirimidinas debe considerarse para pacientes de alto riesgo (T4, número de ganglios linfáticos examinados <12, perforación u oclusión primaria del tumor, tumor grado 3, en ausencia de Inestabilidad Microsatélite).

-Los pacientes con riesgo muy alto (MSS y T4 o más de un factor de riesgo validado) pueden ser considerados para la adición de oxaliplatino.

-Los pacientes con cáncer de colon en estadio II de alto riesgo pueden considerarse candidatos a tratamiento con CAPOX por, ya que el análisis agrupado IDEA mostró no inferioridad de 3 meses de CAPOX comparado con 6 meses de este tratamiento e inferioridad de 3 meses de FOLFOX en comparación con 6 meses de FOLFOX, con todas las limitaciones de un análisis post-hoc.

* **Patología y Biomarcadores**

-El patólogo debería revisar todos los especímenes tumorales disponibles para seleccionar aquellos en que sea más factible hacer análisis de biomarcadores.

-Se recomienda el enriquecimiento de las muestras por macrodisección, con el fin de maximizar el contenido de células tumorales (>50%) antes de la extracción de ADN.

-Para la prueba de mutación del RAS, se recomienda que la muestra provenga del tumor primario, o de una metástasis hepática. De no ser posible, se pueden utilizar muestras de otros sitios como nódulos linfáticos o metástasis pulmonares.

* **Prueba del ras**

-El estado de la mutación del RAS es un predictor negativo para elegir terapias anti EGFR en el contexto de enfermedad metastásica.

-La prueba de RAS debe hacerse en todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, al momento del diagnóstico.

-Es obligatoria la prueba del RAS antes del tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti EGFR cetuximab y panitumumab.

-Debe existir una buena red logística que asegure el tránsito rápido de las muestras desde los centros de referencia hacia los laboratorios, con el fin de disminuir el tiempo de procesamiento y las demoras en los resultados.

-Para la prueba del RAS se puede usar tejido del tumor primario, o de un sitio de metástasis.

-En el análisis del RAS, debe incluirse al menos los exones KRAS 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61, 117 y 146). También los exones NRAS 2, 3 y 4 (codones 12, 13, 59, 61 y 117).

-El tiempo transcurrido entre la recepción de la muestra y la producción del resultado final, debería ser menor o igual a 7 días hábiles, en el 90% de los casos.

-Antes de que se implemente el uso clínico, las pruebas diagnósticas del RAS, deben ser validadas o verificadas, y este proceso debe quedar documentado. Deben existir mecanismos de auditoría del laboratorio.

-Los laboratorios que hagan pruebas del RAS deben haber aprobado una evaluación externa de calidad y deben estar debidamente acreditados.

* **Prueba del BRAF**

Las mutaciones BRAF y RAS tienen valor pronóstico y pueden orientar la selección de casos para experimentos clínicos. [I, B]

* **Inestabilidad microsatelital**

-La prueba de inestabilidad microsatelital puede ser de utilidad para la consejería genética.

-La prueba de inestabilidad microsatelital tiene un valor predictivo fuerte en cuanto al uso de inhibidores del punto de control inmunitario.

* **Imágenes Diagnósticas**

-La primera opción debería ser escanografía de tórax, abdomen y pelvis. En caso de duda, se puede utilizar otras modalidades, tales como ultrasonido, resonancia magnética o PET-CT, dependiendo de la localización de las metástasis. La ecografía es útil para caracterizar las metástasis hepáticas, la resonancia para evaluar hígado, peritoneo o metástasis pélvicas y la PET-CT en enfermedad extrahepática

-La política recomendada es el uso de las imágenes diagnósticas paso a paso, en relación con las posibilidades terapéuticas, en lugar de hacer todos los estudios en todos los pacientes.

* **Enfermedad Oligometastásica: Tratamiento Local Ablativo y Cirugía.**

-En general la enfermedad oligometastásica se caracteriza por la presencia de metástasis en hasta dos u ocasionalmente tres sitios, con cinco o más lesiones, usualmente de predominio visceral, aunque de forma menos frecuente puede ser ganglionar.

-El tratamiento estándar es la terapia sistémica y ésta debe considerarse como la parte inicial de la estrategia terapéutica, excepto en aquellos pacientes con una sola o pocas metástasis hepáticas o pulmonares. Se debe seleccionar el mejor tratamiento, a partir de una serie de opciones de acuerdo con la localización de la enfermedad, el objetivo del tratamiento (entre más “curativo” sea, mayor importancia se le da a la cirugía), las comorbilidades y la edad.

* **Metástasis hepáticas y resección quirúrgica.**

-La definición técnica de metástasis hepáticas resecables quirúrgicamente ha cambiado con el tiempo. El consenso actual es que la enfermedad se considera operable siempre y cuando sea factible su exéresis macroscópica completa, a la vez que se conserva al menos un remanente hepático del 30% o una relación mayor de 0,5 entre el peso corporal y el tejido hepático restante. Sin embargo, para algunos pacientes puede ser mejor opción la quimioterapia neoadyuvante, que la cirugía.

* 1. **TRATAMIENTO** 
     1. **Tratamiento preoperatorio**
* La necesidad de dar terapia sistémica preoperatoria depende de los criterios técnicos quirúrgicos y de las consideraciones pronósticas.
* En pacientes con enfermedad claramente resecable y pronóstico favorable, puede no ser necesario el tratamiento sistémico preoperatorio. En estos casos se justifica primero la resección quirúrgica.
* En pacientes con enfermedad técnicamente resecable, donde el pronóstico es incierto o probablemente no favorable, se debería dar quimioterapia preoperatoria con FOLFOX o CAPOX.
* No se debería usar terapia dirigida en tumores resecables, donde la indicación de tratamiento preoperatorio es de naturaleza pronóstica.
* En situaciones en las que los criterios pronósticos y de resecabilidad no están claramente definidos, se debe considerar la opción de dar terapia sistémica preoperatoria, como parte del plan de tratamiento. Los pacientes con aparición de metástasis sincrónicas deberían ser incluidos en este grupo.
* Los pacientes con criterios quirúrgicos y oncológicos favorables, que no han recibido quimioterapia preoperatoria, no hay evidencia fuerte que apoye el uso de quimioterapia adyuvante. En cambio cuando los criterios no son favorables, puede haber beneficio en dar adyuvancia.
* En pacientes que no han recibido quimioterapia previa, se recomienda el tratamiento adyuvante con FOLFOX o CAPOX.
* La toma de decisiones debe tener en cuenta las características y preferencia del paciente.

**Metástasis hepáticas irresecables; estrategia de conversión**

* Todo paciente con metástasis hepáticas o pulmonares limitadas debería considerarse como candidato potencial para una resección secundaria, ya que en la actualidad no existen criterios que permitan distinguir en qué casos es adecuado dar tratamiento puramente paliativo, y en qué casos la terapia es potencialmente curativa.
* El tratamiento sistémico que se da con el objetivo de volver resecable la enfermedad metastásica se denomina terapia de conversión. Aunque el tiempo de supervivencia es ligeramente menor en los pacientes que van a esta opción terapéutica comparado con los que tienen metástasis resecables desde el inicio, de todos modos, es claramente mejor que cuando no se hace resección alguna.
* En pacientes potencialmente resecables, si van a terapia de conversión se recomienda un esquema con alta tasa de respuesta.

Hay incertidumbre en cuanto a cuál es la mejor combinación ya que solo hay unos pocos estudios que han abordado esta pregunta. Sin embargo:

* En pacientes con RAS de tipo silvestre la combinación de una dupleta citotóxica más un anti EGFR parece tener la mejor relación riesgo- beneficio. También se puede considerar la combinación de FOLFIRI más bevacizumab, y en menor grado, una dupleta citotóxica más bevacizumab.
* En pacientes con RAS mutado se prefiere una dupleta cititóxica más bevacizumab, o FOLFOXIRI más bevacuzumab.
* Se deben reevaluar los pacientes de forma regular, con el fin de prevenir el sobretratamiento, ya que, en la mayoría de pacientes, la respuesta máxima se alcanza con 12 a 16 semanas de terapia.

**Embolización**

* Para los pacientes con enfermedad limitada al hígado, en los que las opciones de quimioterapia fallaron, se puede considerar la quimioembolización.
  + 1. **Tratamiento de la Enfermedad Metastásica**

**Opciones de primera línea en terapia sistémica**

Los biológicos están indicados en primera línea para la mayoría de pacientes a menos que exista contraindicación.

El anticuerpo anti VEFG bevacizumab debe usarse en combinación con:

* Las dupletas citotóxicas FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI.
* La tripleta FOLFOXIRI en pacientes motivados, en buen estado, en los que la meta es la citorreducción. También en pacientes en buen estado, con mutaciones BRAF.
* Una fluoropirimidina en pacientes que no estén en capacidad de tolerar un tratamiento más agresivo.

Los anticuerpos anti EGFR deben ser usados en combinación con:

* FOLFOX o FOLFIRI [I, A]
* No se deben combinar con esquemas basados en capecitabina o 5-FU en bolo.
  + 1. **Terapia de mantenimiento**
* Se deben considerar dar terapia de mantenimiento en los pacientes que han recibido FOLFOX o CAPOX más bevacizumab, después de seis ciclos de la primera combinación u ocho ciclos de la segunda. El esquema de mantenimiento óptimo consiste en la combinación de una fluoropirimidina más bevacizumab. No se recomienda el uso de bevacizumab monoagente.
* Los pacientes que recibieron FOLFIRI pueden seguir en terapia de inducción, por tanto, tiempo como siga habiendo respuesta citorreductora y el tratamiento sea bien tolerado.
* Para los pacientes que recibieron tratamiento inicial con FOLFOXIRI con o sin bavacizumab, la terapia de mantenimiento puede ser una fluoropirimidna más bevacizumab, de forma similar a como se ha empleado en los estudios pivotales de FOLFOXIRI.
* En los casos que recibieron tratamiento inicial con una fluoropirimidiona monoagente (más bevacizumab), se debería mantener la terapia de inducción.
* Es esencial la discusión e individualización con cada paciente.
* Se debe reintroducir la terapia de inducción o una segunda línea de tratamiento, tan pronto como se presenten los primeros signos clínicos o radiológicos de progresión. Si se escoge dar una segunda línea, el esquema de inducción que se utilizó inicialmente, debería ser parte del tratamiento, siempre y cuando no haya toxicidad limitante.

# Segunda Línea; combinaciones con Terapias Dirigidas

En segunda línea debería considerarse dar un antiangiogénico (bevacizumab) para aquellos pacientes que no hayan recibido bevacizumab previamente.

En los pacientes que recibieron bevacizumab en primera línea, se debería considerar tratamiento así:

* Darle continuidad al bevacizumab.
* Terapia anti EGFR en combinación con FOLFIRI/irinotecan, para la enfermedad con RAS de tipo silvestre (BRAF no mutado).
* El beneficio relativo de los anticuerpos anti EGFR es similar cuando se da en segunda línea, o en líneas posteriores.

**Tercera Línea**

* En pacientes con RAS y BRAF silvestre que no han sido tratados previamente con anticuerpos anti EGFR, se debería considerar dar cetuximab o panitumumab. Los dos son equivalentemente activos. [I, A]
* La combinación de cetuximab con irinotecan es más activa que el cetuximab monoagente, en pacientes con refractariedad al irinotecan.
* No hay evidencia inequívoca que apoye el administrar un anti EGFR alterno, si el paciente ya presentó refractariedad frente a un anticuerpo anti EGFR.
* El regorafenib se recomienda en pacientes tratados previamente con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan y bevacizumab. También en pacientes con RAS silvestre tratados con anti EGFR. Este medicamento se puede usar en el país bajo la modalidad de vital no disponible. ***Para este caso el paciente debe presentarse en Junta de Oncología. PORFA ME CONFIRMAN COMO HACEN ESTAS JUNTAS???***
* El regorafenib es superior al placebo en términos de supervivencia global, aunque existe cierta toxicidad en los pacientes frágiles.
* Una opción nueva en pacientes previamente tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan y bevacizumab, es dar trifluridina/tipiracil. De igual forma en pacientes con RAS de tipo silvestre que han recibido terapia anti EGFR. Este medicamento no se encuentra disponible en el país, pero podría accederse a través del uso como vital no disponible. *Para este caso el paciente debe presentarse en Junta de Oncología.*

**Recomendaciones de consenso sobre el uso de Citotóxicos y Biológicos en primera línea y subsiguientes.**

* Cuando el objetivo es lograr citorreducción con conversión, o poder hacer tratamiento ablativo local.
* Para aquellos casos con RAS silvestre, el tratamiento de elección es una dupleta citotóxica más un anticuerpo anti EGFR.
* Para los pacientes con RAS mutado, la opción preferida es una dupleta o tripleta citotóxica más bevacizumab.
* El control se debería hacer cada dos meses para asegurar que los pacientes resecables, no sean sobre tratados.
* Si a la primera evaluación a los dos meses hay respuesta de citorreducción se debería recomendar cirugía potencialmente curativa, o la estrategia de ablación más adecuada, con el fin de tratar de eliminar toda la enfermedad.
* Si en la primera evaluación no hay respuesta, se sugiere cambiar la dupleta citotóxica para maximizar la probabilidad de resección.
* Cuando hay evidencia de citorreducción, pero el paciente no es elegible para cirugía, se debe continuar la combinación de quimioterapia más el biológico adecuado, dependiendo del estado de las mutaciones RAS y BRAF.
* Si hay evidencia de progresión, se debe pasar a un tratamiento de segunda línea. La toxicidad también puede requerir el cambio a un régimen alternativo.

**Recomendaciones de consenso para pacientes en los que se requiere citorreducción, por la presencia de biología agresiva o sintomatología severa**

* Para aquellos pacientes con RAS de tipo silvestre, la opción preferida es una dupleta citotóxica junto con un anticuerpo anti EGFR, aunque también es válido dar la dupleta más bevacizumab. En casos muy seleccionados, en pacientes en muy buen estado y altamente motivados, una alternativa puede ser una tripleta citotóxica con o sin la adición de bevacizumab.
* Para los pacientes con RAS mutado, la opción preferida es una dupleta citotóxica más bevacizumab. En pacientes seleccionados, en buen estado y altamente motivados, una alternativa puede ser dar una tripleta citotóxica con o sin bevacizumab.
* Los pacientes se deberían evaluar cada dos meses.
* En ausencia de progresión tumoral o toxicidad limitante, no se debería cambiar el tratamiento.

**Recomendaciones de consenso para pacientes en los que la meta es el control de la enfermedad**

* Se recomienda una dupleta citotóxica junto con bevacizumab, o en tumores con RAS de tipo silvestre, una dupleta citotóxica más un anti EGFR.
* Los pacientes deberían ser reevaluados cada dos a tres meses.
* Si hay buena respuesta al tratamiento, o al menos la enfermedad se controla, debería considerarse el continuar terapia de mantenimiento. Si se comenzó tratamiento con una dupleta citotóxica más bevacizumab, La opción preferida es una fluoropirimidina más bevacizumab.
* Si hay evidencia de progresión de la enfermedad, se debe pasar a una segunda línea de tratamiento.

La toxicidad también puede hacer que sea necesario el cambio a un régimen de segunda línea.

1. **RECOMENDACIONES A PACIENTES**

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto:

* Consumir una dieta saludable, rica en vegetales, frutas y granos.
* Mantenerse físicamente activo.
* Mantener un peso saludable.
* Limitar el consumo de alcohol.
* Suspensión del consumo de tabaco
* Limitar el consumo de carnes rojas procesadas.
* Protegerse del sol.
* Acudir regularmente a sus controles médicos.
* Realizar el autoexamen de seno de manera regular

Se recomienda acudir por urgencias en caso de presentar:

* Fiebre, documentada como una temperatura mayor a 38 grados
* Imposibilidad para la ingesta, incluida la ingesta de líquidos
* Alteración del estado de conciencia, convulsiones o movimientos anormales, dificultad para la movilización de alguna extremidad
* Enrojecimiento, calor o secreción fétida por la herida en aquellas pacientes que han sido sometidas a una cirugía.

Se recomienda a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto:

* Consumir una dieta saludable, rica en vegetales, frutas y granos.
* Mantenerse físicamente activo.
* Mantener un peso saludable.
* Limitar el consumo de alcohol.
* Suspensión del consumo de tabaco
* Limitar el consumo de carnes rojas procesadas.
* Protegerse del sol.
* Acudir regularmente a sus controles médicos.
* Realizar el autoexamen de seno de manera regular

Se recomienda acudir por urgencias en caso de presentar:

* Fiebre, documentada como una temperatura mayor a 38 grados
* Imposibilidad para la ingesta, incluida la ingesta de líquidos
* Alteración del estado de conciencia, convulsiones o movimientos anormales, dificultad para la movilización de alguna extremidad
* Enrojecimiento, calor o secreción fétida por la herida en aquellas pacientes que han sido sometidas a una cirugía.

1. **DIAGRAMA DE FLUJO**

Interfaz de usuario gráfica, Texto, Aplicación

Descripción generada automáticamente

Interfaz de usuario gráfica

Descripción generada automáticamente con confianza media

Consultar los algoritmos de la *“*[*GPC para la detección temprana, diagnóstico,*](https://app01.colsanitas.com/Isolucion40Colsanitas/BancoconocimientoCOLSANITAS/a/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71.asp?Debug=YES&Id_Articulo=9278&VistaPrevia)[*tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer*](https://app01.colsanitas.com/Isolucion40Colsanitas/BancoconocimientoCOLSANITAS/a/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71.asp?Debug=YES&Id_Articulo=9278&VistaPrevia)[*de colon y recto, Colombia 2017”.*](https://app01.colsanitas.com/Isolucion40Colsanitas/BancoconocimientoCOLSANITAS/a/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71/a1881e95f8f24cabad2f9f364cfada71.asp?Debug=YES&Id_Articulo=9278&VistaPrevia)

1. **ANEXOS**

No aplica.

1. **BIBLIOGRAFIA**

* International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 France [Available from: [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf) [sheets.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf)
* Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi64-vi72. doi:10.1093/annonc/mdt354
* Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016; 27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235