







<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

## Sección 1

### Cáncer colorectal

#### i. ¿Qué es el cáncer colorectal?

El cáncer colorectal es causado por el crecimiento anormal de las células epiteliales que revisten al colon y el recto. Estos crecimientos anormales (conocidos como pólipos) suelen ser benignos, aunque algunos tienen la potencialidad de desarrollarse y volverse cancerosos. Se estima que hasta dos tercios de los pólipos colorectales son pre-malignos y se asocian con un riesgo de cáncer colorectal.<sup>6</sup>

El testeo y el ser conscientes del problema puede reducir la mortalidad por cáncer colorectal al permitir detectar y remover los pólipos antes de que se vuelvan cancerosos, o al descubrir el cáncer en un estadio temprano, donde el tratamiento tiene una tasa de éxito más alta.<sup>5</sup> Con todo, muchas veces no hay síntomas iniciales y el cáncer ya puede haberse expandido a otras partes del organismo en el momento en el que el paciente recibe el diagnóstico.

#### ii. Causas y factores de riesgo

Hay varios factores de riesgo que pueden aumentar las chances de que una persona desarrolle cáncer colorectal.

##### Factores de riesgo:

- **Historia familiar:** El riesgo de una persona se duplica si un pariente directo ya ha tenido la enfermedad. Hay un riesgo aún mayor si más de un pariente ha tenido cáncer colorectal.<sup>2</sup>
- **Genética:** Las personas con desórdenes hereditarios como poliposis adenomatosa familiar (PAF), en el que existe la tendencia a la formación de pólipos, tienen un

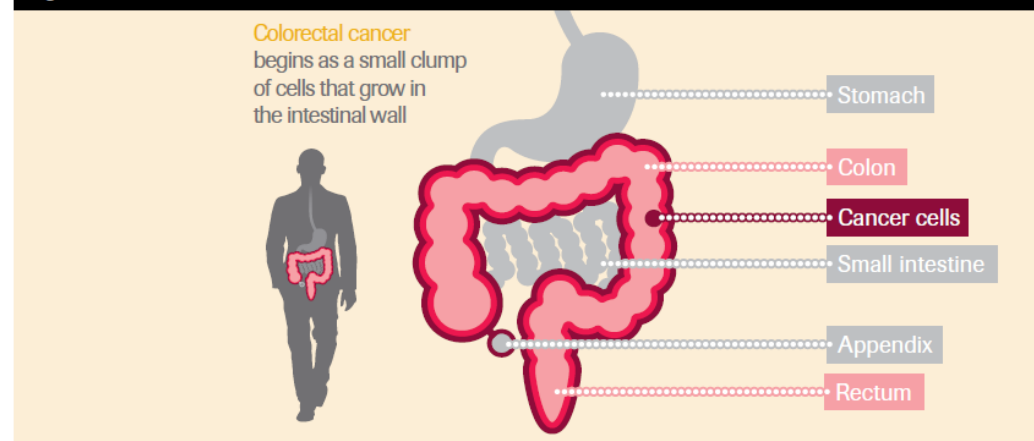
riesgo mayor de desarrollar cáncer colorectal.<sup>2</sup>

- **Pólipos colorectales o enfermedades irritables del intestino:** Tener una historia de pólipos o de intestino irritable, cuando el intestino permanece irritado por muchos años, aumenta el riesgo de cáncer colorectal.<sup>7</sup>

- **Edad:** Aunque una persona puede desarrollar cáncer colorectal a cualquier edad, el riesgo aumenta notablemente con los años. Más del 90% de los casos son diagnosticados en pacientes de más de 50 años.<sup>7</sup>

- **Estilo de vida:** Un estilo de vida sedentario se asocia a un riesgo mayor de cáncer colorectal. Los estudios también han ligado la obesidad, la falta

Figure 1 Origins of colorectal cancer



Contenidos	Panorama	Sección 1: Cáncer Colorectal	Sección 2: Epidemiología	Sección 3: Tratamiento	Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal	Referencias
------------	----------	---------------------------------	-----------------------------	---------------------------	-------------------------------------------	-------------

- de ejercicio, el fumar y el exceso de consumo de alcohol con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.<sup>7</sup>

#### Agentes potencialmente protectores:

#### iii. Síntomas y diagnóstico

El diagnóstico precoz del cáncer colorectal tiene la potencialidad de mejorar las tasas de supervivencia; no obstante, los primeros síntomas (como dolor abdominal) pueden confundirse con otras enfermedades<sup>3</sup>, lo que implica que muchos pacientes tengan la enfermedad avanzada cuando se la diagnostican.<sup>4</sup> Casi el 85% de los pacientes que son derivados a un hospital tiene uno o más de los siguientes síntomas de alto riesgo<sup>10</sup>:

- Sangrado rectal
- Un bulto en el abdomen o el recto
- Cambios en la frecuencia de evacuación intestinal
- Síntomas en la zona alrededor del ano, como abscesos o lesiones

A medida que el cáncer avanza, pueden aparecer más síntomas. Por ejemplo, el exceso de pérdida de sangre del colon puede provocar anemia, lo que hace que el paciente se sienta sin aliento y cansado. Si el cáncer empieza a obstruir

- Se ha asociado a las drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAIDs, por sus siglas en inglés) como la aspirina con un menor riesgo de cáncer colorectal. Una dieta sana, que contenga

el colon, otros síntomas incluyen hinchazón, constipación y vómitos.<sup>11</sup>

Los métodos de diagnóstico varían de país en país, pero si el paciente presenta síntomas de alto riesgo ante su médico, lo más común es que le realicen una revisión física. Si allí surge alguna duda, se le pueden indicar otros tests adicionales<sup>12</sup>:

- Colonoscopia: se observa todo el colon a través de un colonoscopio.
- Sigmoidoscopia: se utiliza un pequeño tubo (sigmoidoscopio) para mirar el colon bajo.
- Enema de bario con doble contraste – Radiografía de colon y recto: el bario recubre el colon permitiendo un contorno que puede ser observado por medio de una radiografía.<sup>12</sup>

Cuando se remueve una muestra de tejido durante una colonoscopia o sigmoidoscopia, se necesita hacer una biopsia para confirmar el diagnóstico de cáncer colorectal y determinar que tan

avanzada está la enfermedad (establecer el estadio).<sup>8 9</sup>

avanzada está la enfermedad (establecer el estadio).<sup>12</sup>

#### iv. Establecer el estadio

El estadio refleja qué tan avanzado está el cáncer y si se ha expandido a otras partes del organismo. Ayuda a identificar las opciones de tratamiento para el paciente más apropiadas. El estadio en cáncer colorectal se puede establecer por:<sup>13</sup>

- Análisis de sangre que buscan marcadores tumorales.
- Biopsias, que analizan las muestras de tejido tomadas durante una colonoscopia o sigmoidoscopia.
- Imágenes obtenidas por Tomografía Computarizada, radiografía de tórax, ultrasonido y Resonancia Magnética.
- Cirugía.

**Contenidos**      **Panorama**      **Sección 1: Cáncer Colorectal**      **Sección 2: Epidemiología**      **Sección 3: Tratamiento**      **Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal**      **Referencias**

La manera más común de establecer el estadio del cáncer colorectal es por medio del sistema tumor-nódulo-metástasis (TNM), que clasifica a los pacientes dentro de las etapas I-V, según el grado de invasión o expansión del tumor a otros órganos (metástasis).<sup>14 15</sup>

Al usar el sistema TNM, para graficar el avance del tumor originario primario se utiliza la letra T (tumor); la N (nódulo) indica si el tumor se ha expandido a los nódulos linfáticos; la M (metástasis) representa si el tumor se ha expandido a órganos distantes, más frecuentemente,

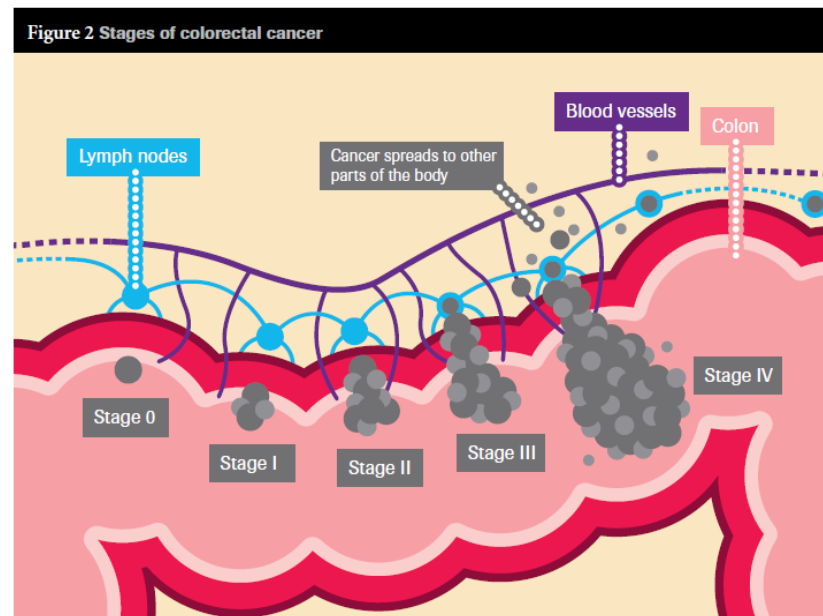
el hígado o los pulmones. A las letras T, N y M le siguen números, lo que da más información acerca del estadio de la enfermedad: los números más altos representan etapas más avanzadas.<sup>16</sup>

**Table 1 The stages of colorectal cancer (TNM)<sup>13,14</sup>**

Stage	Classification
Stage I	The tumour is localised to the lining of the colon. T1-T2, N0, M0
Stage II	The tumour grows into the outer lining of the colon or surrounding tissue. T3-T4, N0, M0
Stage III	The cancer has metastasised to the lymph nodes. Any T, N1-N2, M0
Stage IV	The cancer has metastasised to distant organs in the body. Any T, Any N, M1

La enfermedad en edad temprana (estadios I y II) hace referencia a un tumor que todavía no se ha expandido a los ganglios linfáticos o a otras áreas distantes del organismo. En este estado, hay chances de curación si el tumor puede ser removido quirúrgicamente con éxito.

Cuando el cáncer se expande más allá de su lugar de origen afectando a los ganglios linfáticos (estadio III) u otras partes del cuerpo (estadio IV), el tratamiento se vuelve más complejo.



<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

## Sección 2 Epidemiología

### i. Incidencia y mortalidad

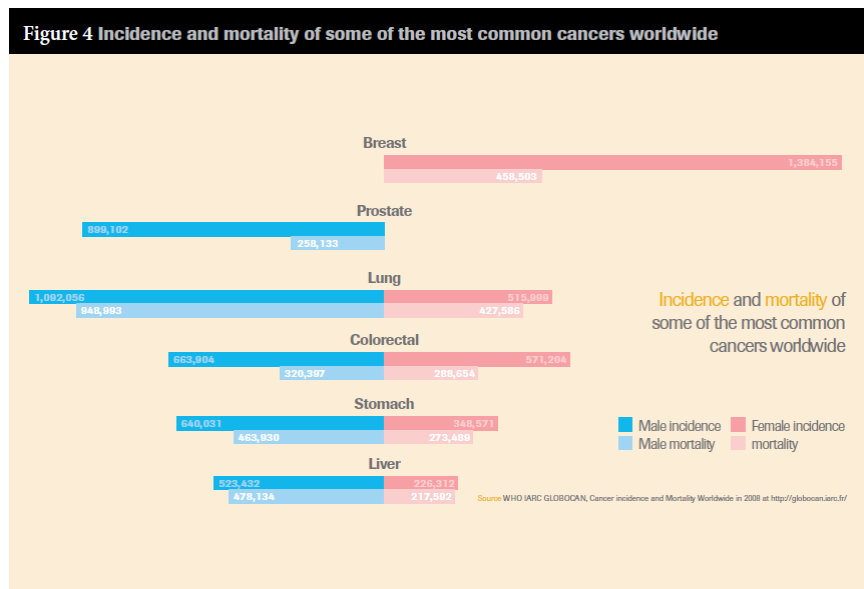
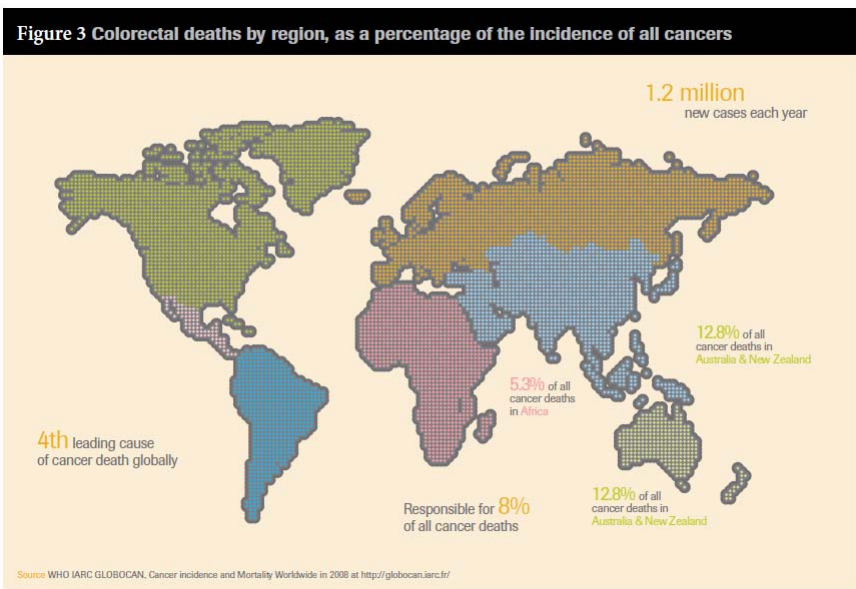
#### En todo el mundo.

El cáncer colorectal es diagnosticado en más de 1,2 millones de personas en todo el mundo; es el segundo cáncer más común en mujeres y el tercero en hombres. La enfermedad es responsable de unas 609.000 muertes por año (8% de todas las muertes por cáncer),<sup>1</sup> lo que lo

convierte en la cuarta causa más importante de muerte por cáncer después de los cánceres de pulmón, estómago e hígado.

**Europa.** El colorectal es el tipo de cáncer más común en Europa, con aproximadamente 430.000 nuevos casos por año;<sup>1</sup> la tasa de incidencia más alta de cáncer colorectal en el mundo. También es la segunda causa principal de muerte por cáncer en Europa, después del cáncer de pulmón, con el 12% de todas las muertes por cáncer.

**América del Norte:** Hubo aproximadamente 177.000 nuevos casos de cáncer colorectal en 2008 en América del Norte, lo que lo convirtió en el segundo cáncer más diagnosticado en la región. El cáncer colorectal representó el 11% de la incidencia total de cáncer y 9% de todas las muertes por cáncer en América del Norte ese mismo año.<sup>1</sup>

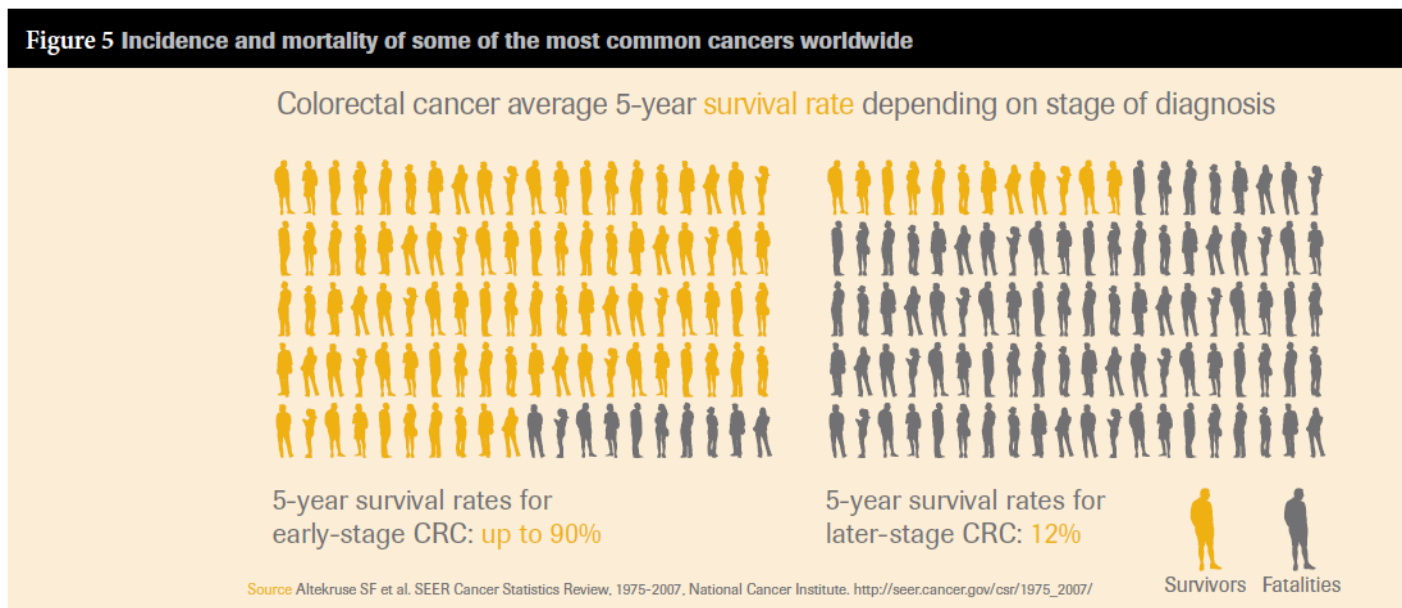


<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

## ii. Prognosis

Las estadísticas del cáncer suelen usar una tasa de supervivencia “a cinco años” para dar una mejor idea del pronóstico a largo plazo para personas con un determinado tipo de cáncer. La tasa global de supervivencia a cinco años para pacientes con cáncer colorectal es 65%,<sup>17</sup> aunque esto difiere mucho según cuán avanzada está la enfermedad. La tasa de supervivencia a cinco años para pacientes a

los que se la diagnostica en los estadios I o II, en los que el tumor está localizado en el colon, es de hasta el 90%. Aproximadamente dos quintos de los pacientes se diagnostican en esta etapa. En cambio, la tasa de supervivencia a cinco años para pacientes diagnosticados en el estadio IV de la enfermedad, una vez que ya ha hecho metástasis en otros órganos, es sólo del 12%.<sup>17</sup>





<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

## Sección 3

### Tratamiento

Las opciones de tratamiento para los pacientes varían y se evalúan teniendo en cuenta las siguientes variables:

- Tamaño del tumor
- Estadío al momento del diagnóstico
- Ubicación del tumor en el colon o el recto
- El riesgo de que el cáncer regrese
- El estado de salud general del paciente

Por lo general, las opciones de tratamiento actuales para el cáncer colorectal son cirugía, quimioterapia y terapias biológicas. La radioterapia no se suele usar para tratar cáncer de colon metastásico debido a los efectos secundarios, aunque puede usarse luego de la cirugía para destruir cualquier tipo de célula cancerosa residual.<sup>18</sup>

#### i. Cirugía

La mayoría de los pacientes con cáncer colorectal en estadio temprano serán operadas para removerles la mayor cantidad posible del tumor, por medio de

un procedimiento llamado “resección”. Cualquier área alrededor del tejido canceroso y los ganglios linfáticos cercanos también serán extraídos para reducir el riesgo de que el cáncer se expanda. La resección es además una opción terapéutica para algunos pacientes con la enfermedad avanzada, particularmente cuando ha hecho metástasis en el hígado. Un procedimiento menos invasivo, conocido como resección laparoscópica, en el que la zona afectada del colon es extraída a través de una pequeña incisión, puede realizarse también en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad.<sup>19</sup>

#### ii. Quimioterapia

Los pacientes que tienen la enfermedad avanzada son tratados con quimioterapia luego de la cirugía, lo que se conoce como “tratamiento de primera línea”. Esto involucra a una combinación de quimioterapias flupirimidina y basada en platino, en la mayoría de los casos fluorouracilo (5-FU) con leucovorina (ácido folínico o LV) y oxaliplatino, conocido como FOLFOX.<sup>19</sup>

Los pacientes con cáncer colorectal avanzado que inicialmente no pueden someterse a una cirugía debido a los tumores invasivos tienen la posibilidad de

tratarse con quimioterapia antes de considerar la cirugía (lo que se llama tratamiento neoadyuvante).<sup>20</sup>

En un principio, mucha gente con cáncer colorectal responde a la quimioterapia, pero desafortunadamente en la mayoría de los casos el cáncer regresa (lo que se conoce como “relapso” o “recurrencia”). Cuando esto pasa, el paciente debe someterse nuevamente a la quimioterapia, en lo que se denomina tratamiento de segunda línea. Detectar precozmente la recurrencia es importante para mejorar la sobrevida, teniendo en cuenta que entre el 30% y 50% de los pacientes eventualmente morirán debido a la enfermedad; por lo tanto, los pacientes deben hacerse controles luego de completar el régimen de quimioterapia.<sup>19 21</sup>

#### iii. Terapias biológicas

Hay disponibles diversos tipos de terapias biológicas para tratar el cáncer colorectal metastásico. Entre ellos se incluyen el anticuerpo monoclonal bevacizumab (Avastin) y los inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, sus siglas en inglés) cetuximab (Erbix) y panitumumab

<i>Contenidos</i>	<i>Panorama</i>	<i>Sección 1: Cáncer Colorectal</i>	<i>Sección 2: Epidemiología</i>	<i>Sección 3: Tratamiento</i>	<i>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</i>	<i>Referencias</i>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

(Vectibix). Las terapias biológicas suelen darse en combinación con quimioterapia. En el plan de tratamiento con tratamientos biológicos, en el paciente deber ser analizado el K-RAS con el fin de armar una estrategia terapéutica. K-Ras es una proteína que ayuda a controlar la replicación y diferenciación celular. Es codificada por el gen K-Ras, que puede haber mutado (en aproximadamente 40% de los pacientes) o ser normal (“tipo salvaje” en

aproximadamente 60% de los pacientes). Existen tests de laboratorio para determinar el estatus “K-Ras” de un paciente. Dado que pueden producir una proliferación celular descontrolada, que promueve el crecimiento del tumor, las mutaciones en este gen están asociadas a un riesgo mayor de cáncer colorectal. Avastin se liga y bloquea la actividad de una proteína llamada factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), privando a las células del

suministro de sangre e inhibiendo el crecimiento del cáncer y su expansión en el organismo.

Los EGFR trabajan ligándose a los receptores del factor de crecimiento epidérmico en la superficie de la célula, provocando la inhibición de las vías de señalización responsables del crecimiento, la multiplicación y la sobrevida de las células cancerosas.<sup>24</sup>

<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

## Sección 4

### Avastin (bevacizumab) y cáncer colorectal

#### i. ¿Qué es Avastin y la angiogénesis?

La angiogénesis es un proceso que ocurre de forma natural en el organismo y tiene que ver con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos durante, por ejemplo, la cicatrización de una herida. Los tumores en desarrollo pueden liberar químicos que impulsan este crecimiento de vasos sanguíneos (conocido como angiogénesis tumoral) de manera que el nuevo suministro de sangre les lleve el oxígeno y los nutrientes que necesitan para crecer. La angiogénesis tumoral es un proceso fundamental para que un tumor crezca y se expanda (haga metástasis) a otras partes del organismo.

<sup>25</sup> <sup>26</sup>

Avastin es una terapia anti-angiogénica que se liga específicamente al VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), principal promotor de la

angiogénesis tumoral, y bloquea sus efectos.<sup>27</sup> Inhibir la formación de estos nuevos vasos sanguíneos ayuda a privar al tumor del oxígeno y otros nutrientes esenciales que necesita para crecer y expandirse.<sup>28</sup> Al controlar la angiogénesis se controla el crecimiento del tumor.

El modo preciso de acción de Avastin permite que se lo pueda combinar de manera efectiva con una amplia gama de quimioterapias y otros tratamientos contra el cáncer. Está aprobado en los Estados Unidos y Europa para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, metastásico o recurrente; cáncer colorectal y de mama metastásicos; y cáncer de riñón avanzado y/o metastásico. En los Estados Unidos, Avastin también se usa para el tratamiento de pacientes con cáncer de cerebro avanzado (glioblastoma). Hasta el momento, más de 1.000.000 de pacientes han sido tratados con Avastin.

<sup>23</sup>

#### ii. Avastin en cáncer colorectal metastásico (CCRm)

Los ensayos fundamentales de Avastin en CCRm han demostrado los significativos beneficios de supervivencia que consigue (falta de progresión –PFS\*, en inglés- y/o supervivencia global –OS-) tanto en los tratamientos de primera como de segunda línea para el CCRm. Los resultados de estos estudios fueron la base para las aprobaciones regulatorias de Avastin en CCRm en 120 países.

*\*Se puede definir a la PFS como el tiempo en el que el paciente vive sin que la enfermedad empeore.*

<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

**Table 2 Pivotal trials of Avastin in metastatic colorectal cancer**

Trial	Patient No.	Chemo partner, line of use	Key points	PFS (months)	OS (months)	RR (%)
AVF2107 <sup>29</sup>	>800	Irinotecan, fluorouracil and leucovorin ( <i>IFL</i> ), first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>The most significant improvement in OS ever observed in a trial of broad population mCRC patients; Avastin improved OS by approximately <b>30%</b> compared to the chemotherapy alone.</li> <li>Formed the basis of Avastin's first approval in the US (2004) and Europe (2005).</li> <li>In an exploratory analysis from this study, Avastin demonstrated that Avastin offers a significant benefit for patients whose tumours are K-Ras Wild-Type.</li> </ul>	<b>10.6 vs. 6.2</b>	<b>20.3 vs. 15.6</b>	<b>44.8 vs. 34.8</b>
NO16966 <sup>30</sup>	1,400	Xeloda® (capecitabine) and oxaliplatin ( <i>XELOX</i> ) or fluorouracil and oxaliplatin ( <i>FOLFOX</i> ), first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>The addition of Avastin to oxaliplatin-based chemotherapy significantly extended PFS compared to chemotherapy alone.</li> <li>Maximum benefit was achieved for those patients who continued treatment until disease progression.</li> <li>Formed the basis of Avastin's broad label extension in the EU (2008).</li> </ul>	<b>9.4 vs. 8.0</b>	<b>21.3 vs. 19.9</b>	<b>38.0 vs. 38.0</b>
E3200 <sup>31</sup>	>800	Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin ( <i>FOLFOX4</i> ), second-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>The addition of Avastin to oxaliplatin-based chemotherapy significantly extended both OS (by 20%) and PFS (by 55%), compared to chemotherapy plus placebo.</li> <li>E3200 formed the basis of second-line approval in the US (2006) and the broad label extension in Europe (2008).</li> </ul>	<b>7.3 vs. 4.7</b>	<b>12.9 vs. 10.8</b>	<b>22.7 vs. 8.6</b>

Además de estos estudios fundamentales, otros ensayos en pacientes con CCRm tratados con regímenes a base de Avastin en la práctica clínica de rutina mostraron significativos beneficios de supervivencia de unos dos años para los pacientes.

**Panorama      Sección 1:      Sección 2:      Sección 3:      Sección 4:**

**Contenidos      Cáncer Colorectal      Epidemiología      Tratamiento      Avastin y Cáncer Colorectal      Referencias**

**Table 3 Real-world studies of Avastin in metastatic colorectal cancer**

Trial	Patient No.	Chemo partner, line of use	Key points	PFS (months)	OS (months)
<b>BEAT</b> <sup>22</sup> (Bevacizumab Expanded Access Trial)	1,914	FOLFIRI FOLFOX XELOX Monotherapy first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed the efficacy and favourable safety profile of Avastin, and that Avastin works with all commonly used chemotherapy regimens (including oxaliplatin.)</li> </ul>	<b>11.6</b> <b>11.3</b> <b>10.8</b> <b>8.6</b> <b>10.8 (all)</b>	<b>23.7</b> <b>25.9</b> <b>23.0</b> <b>18.0</b> <b>22.7 (all)</b>
<b>BRiTE</b> <sup>23,24</sup>	1,953	FOLFIRI FOLFOX IFL FU bolus XELOX first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed findings from BEAT, and suggested that continued VEGF inhibition may play an important role in further improving patient outcomes.</li> </ul>	<b>10.8</b> <b>9.8</b> <b>9.0</b> <b>9.0</b> <b>11.0</b> <b>9.9 (all)</b>	<b>22.9</b> <b>24.4</b> <b>19.9</b> <b>18.1</b> <b>23.6</b> <b>22.9 (all)</b>
<b>German study</b> <sup>25</sup>	>1,600	Oxaliplatin, irinotecan, Xeloda and fluorouracil, first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed Avastin's efficacy with oxaliplatin-based chemotherapy regimens (median OS of <b>27</b> months.)</li> </ul>	-	<b>25.5 (all)</b>
<b>Czech study</b> <sup>26,27</sup>	>1,600	XELOX FOLFOX FOLFIRI Xeloda and irinotecan(XELIRI) first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed findings from BRiTE that age should not exclude patients from effective treatment.</li> </ul>	<b>13.8</b> <b>12.5</b> <b>14.6</b> <b>11.5</b>	- <b>29.5</b> <b>29.1</b> <b>27.8</b> <b>29 (all)</b>
<b>ARIES</b> <sup>28</sup>	>1,500	Standard chemotherapy, first-line	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmed survival benefits seen in previous trials and also suggested that continued VEGF inhibition may play an important role in further improving patient outcomes.</li> </ul>	<b>10.1</b>	<b>24.7</b>

Todos estos estudios juntos han demostrado que Avastin puede combinarse con una amplia gama de quimioterapias, lo que les da a los médicos una mayor flexibilidad para optimizar el cuidado de los pacientes, lo que convierte al tratamiento a base de Avastin en estándar para el cuidado de los pacientes con CCRm.

<b>Contenidos</b>	<b>Panorama</b>	<b>Sección 1: Cáncer Colorectal</b>	<b>Sección 2: Epidemiología</b>	<b>Sección 3: Tratamiento</b>	<b>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</b>	<b>Referencias</b>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

## REFERENCIAS

- (1 )** WHO, IARC GLOBOCAN, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 en <http://globocan.iarc.fr/>
- (2)** Edwards BK et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer* (2009) 116(3):544-573.
- (3)** John SKP, George S, Primrose JN and Fozard JBJ (2011), Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 13: 17-25.
- (4)** Henley SJ et al. *MMWR Surveill Summ.* 2010 59(9):1-25.
- (5)** Garcia M et al. *Global Cancer Facts & Figures.* Atlanta, GA: American Cancer Society, 2007.
- (6)** Levin B et al. *Gastroenterology* 2008; 134 (5): 1570-1595.
- (7)** American Cancer Society, Risk Factors for Colorectal Cancer. Último acceso Marzo de 2011, en <http://www.cancer.org/Cancer/ColonandRectumCancer/MoreInformation/ColonandRectumCancerEarlyDetection/colorectal-cancer-early-detection-risk-factors-for-c-r-c>
- (8)** Boyle P, Leon ME, Epidemiology of colorectal cancer. *British Medical Bulletin* (2002) 64:1-25.
- (9)** Medicine Net. Causes of colon cancer. Último acceso Abril de 2011, en [http://www.medicinenet.com/colon\\_cancer/page2.htm#3whatare](http://www.medicinenet.com/colon_cancer/page2.htm#3whatare)
- (10)** Flashman K, O'Leary DP, Senapati A, Thompson MR. *Gut* 2004; 53: 387-91.
- (11)** NHS UK bowel cancer symptoms. Último acceso Abril de 2011, en <http://www.nhs.uk/Conditions/Cancer-of-the-colon-rectum-or-bowel/Pages/Symptoms.aspx>
- (12)** eMedicine, Colon Adenocarcinoma: Differential Diagnoses & Workup. Último acceso Marzo 2011, en <http://emedicine.medscape.com/article/277496-overview>
- (13)** Saunders TH et al. *Br Med Bull* (2002) 64(1): 81-99.
- (14)** AJCC: Colon and rectum. In: Edge SB et al. eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143-164.
- (15)** Frederick LG et al. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:180-190
- (16)** American Cancer Society Colorectal Cancer Guide: How is colorectal cancer staged? Último acceso Abril de 2011, en <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancerstaged>
- (17)** Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/)
- (18)** American Cancer Society Colorectal Cancer Guide: Treating Colon/Rectum Cancer. Último acceso Abril de 2011, en <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/detailedguide/colorectal-cancertreating-radiation-therapy>
- (19)** Labianca R et al. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v70-v77, 2010.
- (20)** Hennessy B et al. *Lancet* 2009; 9698: 1371-1382.

<i>Contenidos</i>	<i>Panorama</i>	<i>Sección 1: Cáncer Colorectal</i>	<i>Sección 2: Epidemiología</i>	<i>Sección 3: Tratamiento</i>	<i>Sección 4: Avastin y Cáncer Colorectal</i>	<i>Referencias</i>
-------------------	-----------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------------------------	--------------------

**(21)** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. V.2.2011.

**(22)** Bokemeyer C et al. J Clin Oncol 26: (Suplemento de Mayo; abstract 4000).

**(23)** F. Hoffman-La Roche Ltd. Data on file.

**(24)** Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Oncologist 2002;7(suppl 4):2-8.

**(25)** Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 2000;407:249-57.

**(26)** Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. Nat Med 2003;9:685-93.

**(27)** Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Cancer Res 1997;57:4593-9.

**(28)** Sandler A et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-2550.

**(29)** Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004; 350:2335-42.

**(30)** Saltz L et al. J Clin Oncol 2008; 26(12):2013-9.

**(31)** Giantonio BJ et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44.

**(32)** E. Van Cutsem, et al. Annals of Oncology. 2009;20(11):1842-7.

**(33)** Grothey A et al. Journal of Clinical Oncology, Vol 26, No 33 (November 20), 2008: pp. 5326-5334.

**(34)** Kozloff M et al. The Oncologist 2009;14:862-870.

**(35)** Arnold D et al. American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium 2010. Poster número 439.

**(36)** Kubala E et al. American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium 2010. Poster número 467.

**(37)** Kocakova. Kolorektalni karcinom 2009.

**(38)** Cohn et al. Journal of Clinical Oncology, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15\_suppl (Suplemento de 20 de Mayo), 2010: 3596.