



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA EN EL MANEJO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN COLORRECTAL

Nuria Vázquez Rabuñal

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2022-23

Tutor del Trabajo: Dr. Juan José Segura-Sampedro

UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA EN EL MANEJO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN COLORRECTAL

Nuria Vázquez Rabuñal

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo:

Carcinomatosis peritoneal, cáncer colorrectal, quimioterapia sistémica, neoadyuvancia, adyuvancia.

Nombre del Tutor del Trabajo: Dr. Juan José Segura Sampedro

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

La carcinomatosis peritoneal constituye la segunda forma más frecuente de presentación del cáncer colorrectal metastásico. La cirugía de citorreducción combinada con la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) se considera, hoy en día, el tratamiento de elección. A pesar de su alta incidencia y de tasas de recidiva altas, el uso de quimioterapia sistémica neoadyuvante y adyuvante no está estandarizado en las principales guías de referencia.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura en cuatro bases de datos, de la que se seleccionaron ocho estudios, que se emplearían como fundamento para la obtención de conclusiones.

Como resultado, la quimioterapia perioperatoria sí parece tener un impacto sobre la supervivencia global de pacientes sometidos a CRS+HIPEC; sin embargo, la inexistencia de ensayos clínicos aleatorizados en fase III que aborden esta cuestión, dificulta la verificación de un beneficio estadísticamente significativo.

Abstract

Peritoneal carcinomatosis is the second most frequent form of presentation of metastatic colorectal cancer. Cytoreduction surgery combined with the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is currently considered the standard treatment. Despite its high incidence and high recurrence rates, the use of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy to surgery is not standardized in the updates of the main reference guidelines.

This end-of-degree project aims to evaluate the available evidence, through a bibliographic search, from which eight studies were selected and would be used as a basis for drawing conclusions.

As a result, perioperative chemotherapy does appear to have an impact on overall survival in patients undergoing CRS+HIPEC; however, the lack of phase III randomized clinical trials addressing this issue makes it difficult to verify a statistically significant benefit.

Índice

1. Introducción y Objetivos	pág. 6
Generalidades anatómicas y fisiológicas	pág. 6
a. Anatomía de la cavidad abdominal y peritoneal	pág. 6
b. El peritoneo.....	pág. 6
c. El líquido peritoneal.....	pág. 10
d. Anatomía del colon.....	pág. 11
El cáncer de colon	pág. 16
a. Epidemiología.....	pág. 16
b. Factores de riesgo.....	pág. 16
c. Patogénesis y clasificación molecular.....	pág. 18
d. Manifestaciones clínicas.....	pág. 19
e. Diagnóstico y cribado.....	pág. 20
f. Estadificación.....	pág. 21
g. Tratamiento.....	pág. 24
Metástasis peritoneales en el cáncer de colon	pág. 29
a. Concepto de carcinomatosis peritoneal	pág. 29
b. Factores de riesgo.....	pág. 30
c. Diagnóstico	pág. 30
d. Manejo terapéutico.....	pág. 32
2. Metodología	pág. 36
3. Resultados	pág. 38
4. Discusión	pág. 42
a. Quimioterapia sistémica adyuvante.....	pág. 43
b. Quimioterapia sistémica neoadyuvante.....	pág. 46
c. Intervalo de tiempo en la administración.....	pág. 50
5. Conclusiones	pág. 52
6. Referencias	pág. 53

1. Introducción y objetivos

El cáncer colorrectal sigue representando la tercera causa de cáncer y de muerte por cáncer en ambos sexos. La implementación de estrategias de cribado y de nuevos enfoques terapéuticos, con la incorporación de terapias diana y el avance en técnicas de manejo local de las metástasis, han mejorado significativamente la supervivencia global incluso en estadios avanzados. (1)

La carcinomatosis peritoneal constituye la segunda presentación más común de metástasis a distancia del cáncer colorrectal. El desarrollo evolutivo en su abordaje terapéutico durante los dos últimas décadas, ha permitido un cambio de paradigma de una actitud paliativa a una finalidad curativa.

Generalidades anatómicas y fisiológicas

a. Anatomía de la cavidad abdominal y peritoneal

La cavidad abdominal está comprendida entre el diafragma y la apertura craneal de la pelvis. En su interior se albergan diferentes órganos: el estómago, hígado, vesícula biliar, bazo, páncreas, intestino delgado, intestino grueso, riñones y glándulas suprarrenales. El colon transversal podría considerarse el límite de división entre una porción superior o abdomen glandular, y una porción inferior o abdomen intestinal, ocupado mayoritariamente por las asas de intestino delgado que, a modo de marco, se encuentran rodeadas por el colon.

b. El peritoneo

El peritoneo es una extensa y delgada membrana serosa de hasta 2 m², formada por una capa de epitelio simple (mesotelio) y tejido conectivo laxo. Tapiza la cavidad abdominal y la cavidad pélvica, y aporta revestimiento a las diferentes vísceras, clasificándose de esta manera en peritoneo parietal y visceral.

Entre ambas hojas se establece una cavidad virtual, la cavidad peritoneal. En condiciones fisiológicas contiene una escasa cantidad de líquido, de aproximadamente 50 a 100 ml totales, cuya función es otorgar una superficie de fricción que facilite en el movimiento visceral y el transporte de líquidos.

El peritoneo parietal reviste la superficie interna de la cavidad abdominal, la pared pélvica anterior lateral y posterior, la superficie inferior diafragmática y la porción anterior de las vísceras retroperitoneales, separando posteriormente el peritoneo del

retroperitoneo. El retroperitoneo es el espacio comprendido entre la cavidad peritoneal y la fascia transversalis.

Por su parte el peritoneo visceral, aporta cobertura a los órganos abdominopélvicos. Se caracteriza por la configuración de una serie de reflexiones que darán lugar a los mesos, ligamentos y omentos; estructuras de soporte de las vísceras, de su vascularización y estructuras nerviosas.

El peritoneo parietal está inervado por fibras aferentes somáticas de los ramos anteriores de nervios espinales que inervan a la musculatura abdominal. La inervación del peritoneo visceral viene dada por fibras aferentes de nervios simpáticos y parasimpáticos, lo que explica una percepción vaga de los estímulos dolorosos relacionados con afecciones del mismo.

Los mesos corresponden a los repliegues de peritoneo que facilitan la unión visceral a la pared posterior. Se diferencian en:

- El mesenterio, una doble hoja peritoneal con morfología de abanico que se extiende desde el ángulo de Treitz hasta la válvula ileocecal, y fija las asas yeyunales e ileales a la pared posterior.
- El mesocolon transversal, localizado a lo largo de la cara infero-interior del páncreas, suspende el colon transversal a la pared posterior.
- El mesosigma, que permite el anclaje del sigma a la pared posterior pélvica.

El omento o epiplón constituye un pliegue peritoneal, que, a modo de delantal se extiende desde el estómago o bulbo duodenal aportando cobertura al resto de vísceras, siendo su función primordial contener la propagación de infecciones intraperitoneales.

Por un lado, el omento mayor, originado en la curvatura mayor del estómago, desciende hacia el colon transversal, hasta originar una doble reflexión que se extiende caudalmente cubriendo las asas del intestino delgado.

Por su parte, el omento menor se extiende entre el hígado y la curvatura menor gástrica y se compone del ligamento hepatogástrico y hepatoduodenal que contiene el colédoco, la vena porta y la arteria hepática propia.

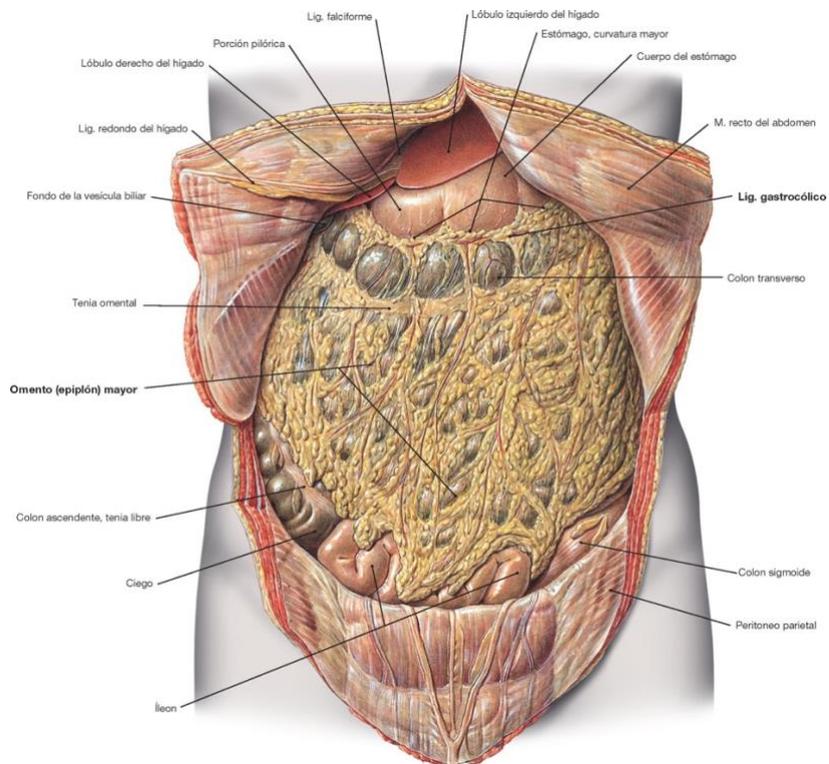


Imagen 1, extraída de: Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sobotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke (2)

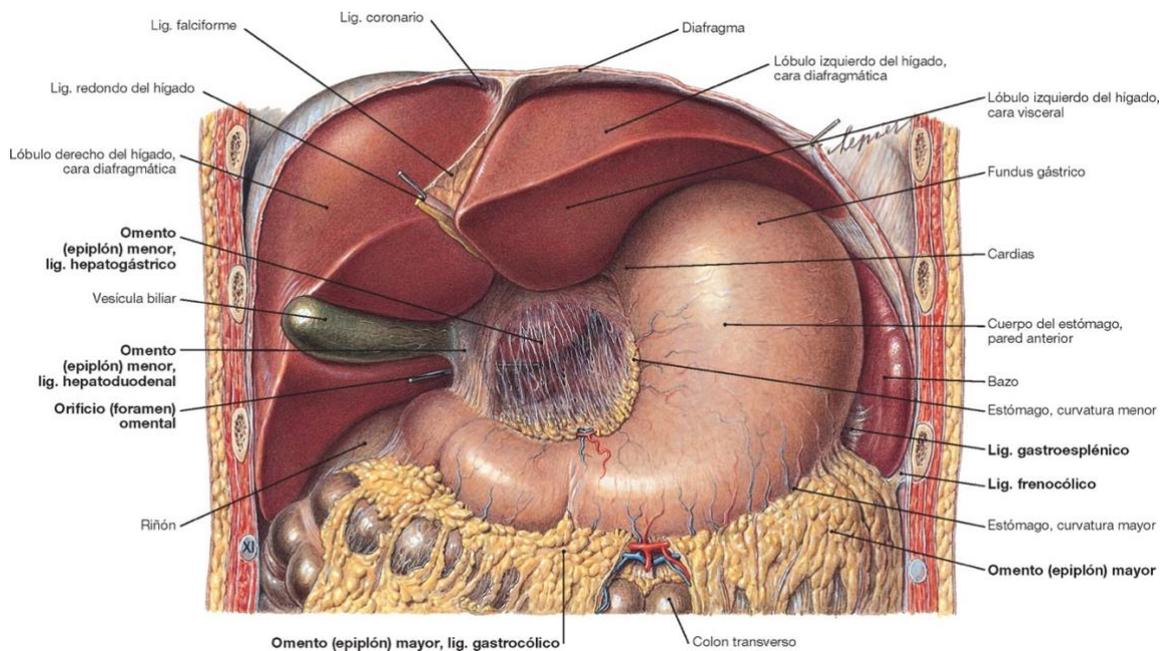


Imagen 2, extraída de: Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sobotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke(2)

Las mencionadas formaciones peritoneales dan lugar a una compartimentalización de la cavidad abdominal en diferentes espacios y subespacios, útiles para la comprensión de la fisiopatología del líquido peritoneal:

El compartimento supramesocólico, se correspondería con el epigastrio e hipocondrios y se subdivide en dos partes por el ligamento falciforme. El derecho se conforma de dos espacios: el saco menor o transcavidad de los epiplones y el espacio perihepático derecho; comunicados entre sí por el hiato de Winslow. El izquierdo se divide por el ligamento coronario izquierdo en un espacio perihepático y un espacio subfrénico; ambos fraccionados respectivamente en dos compartimentos anterior y posterior.

El compartimento inframesocólico, es dividido en derecho e izquierdo por el mesenterio. En él también se distinguen las conocidas como gotieras parietocólicas derecha e izquierda, recesos laterales al colon ascendente y descendente.

A nivel pélvico, se forman el receso vesical anterior, los recesos paravesicales y, el saco de Douglas en las mujeres, y receso rectovesical en hombres.

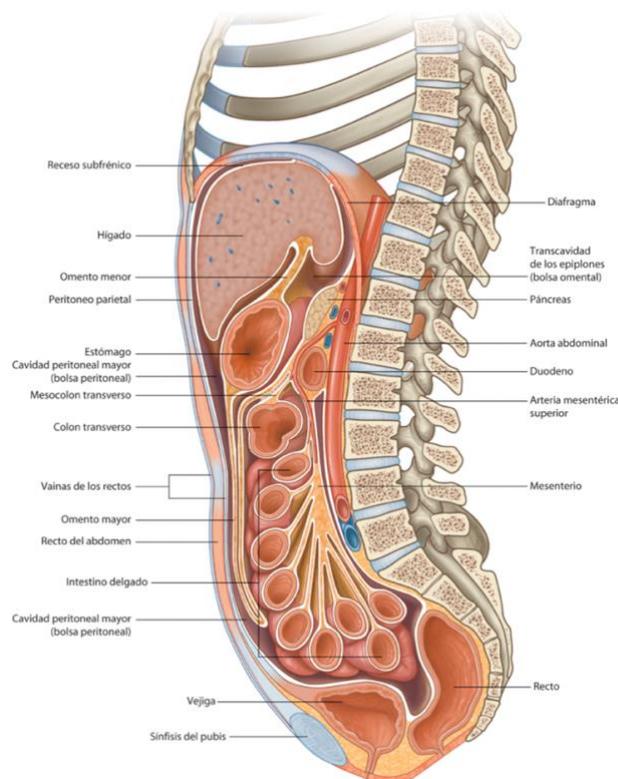


Imagen 3, extraída de: Gray. Atlas de Anatomía. Edición 2021; Richard L. Drake & A. Wayne Vogl & Adam M.W. Mitchell(3)

c. El líquido peritoneal

La compartimentación anatómica de la cavidad abdominopélvica y los cambios de presión intraabdominal secundarios a los movimientos respiratorios y al efecto de la gravedad, determinan el flujo fisiológico del líquido en la cavidad peritoneal. Este concepto permite la mejor comprensión de las vías de diseminación de procesos inflamatorios y neoplásicos en la cavidad abdominal, y de la tendencia de propagación hacia localizaciones determinadas.

En ausencia de patología, la circulación del líquido peritoneal se rige por las leyes de Starling a nivel capilar, manteniendo el correspondiente equilibrio entre las presiones hidrostáticas y osmóticas, y con un balance favorable a la presión intracapilar que permita la filtración de una pequeña cantidad de líquido al intersticio. La cantidad de líquido peritoneal se mantiene estable, alrededor de los 50-100 ml, gracias al equilibrio conseguido por la reabsorción linfática que deja una presión hidrostática negativa intracavitaria. (4)

A pesar de que todos los recessos peritoneales se encuentran comunicados, el líquido fluye preferentemente siguiendo el camino de menor resistencia. De esta manera, tiende en primer lugar a dirigirse hacia regiones declives por efecto de la gravedad, ocupando los recessos recto-vesical o recto-uterino y los espacios paravesicales. Desde el espacio inframesocólico derecho el líquido discurre a lo largo del mesenterio y tiende a acumularse en la unión ileocecal.

La gotiera paracólica derecha comunica el compartimento inframesocólico con el supramesocólico a través del espacio subhepático derecho, principalmente por el espacio de Morrison, su porción posterior. Esto favorece el ascenso del líquido desde la pelvis condicionado por la presión negativa su diafragmática durante la espiración, y su comunicación con el espacio subfrénico derecho.

Sin embargo, el ascenso desde la gotiera paracólica izquierda es más lento por presencia del ligamento frenocólico; lo que explica una más frecuente localización de procesos patológicos de diseminación peritoneal en la región derecha de la cavidad.

Por lo tanto, el receso recto-vesical y saco de Douglas, el borde superior del mesosigma, la unión íleocecal, el receso paracólico derecho, y también el hiato de Winslow, pueden considerarse las principales áreas de estasis del líquido peritoneal y con ello, los sitio más frecuentes de formación de implantes peritoneales. (5)

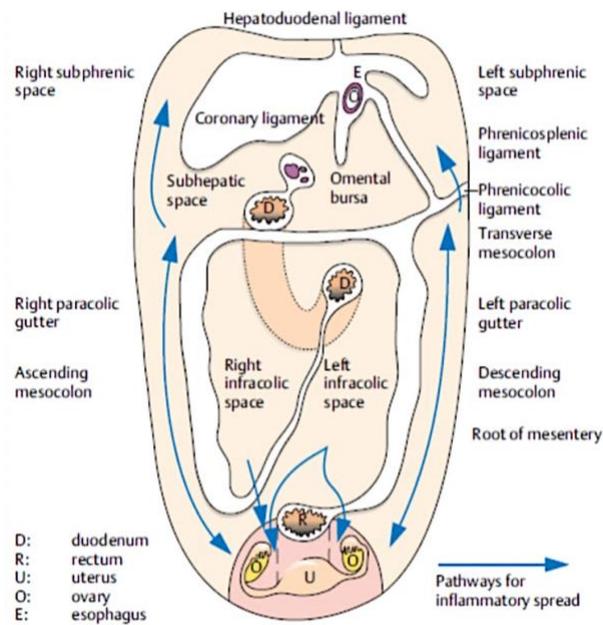


Imagen 4: representación gráfica del flujo del líquido peritoneal a lo largo de los diferentes compartimentos de la cavidad. (6)

b) Anatomía del colon

El intestino grueso presenta una longitud aproximada de 1,5 metros y se divide en cuatro porciones: el ciego con el apéndice vermiforme, el colon con sus porciones ascendente, transversa, descendente y sigmoide, el recto y el conducto anal.

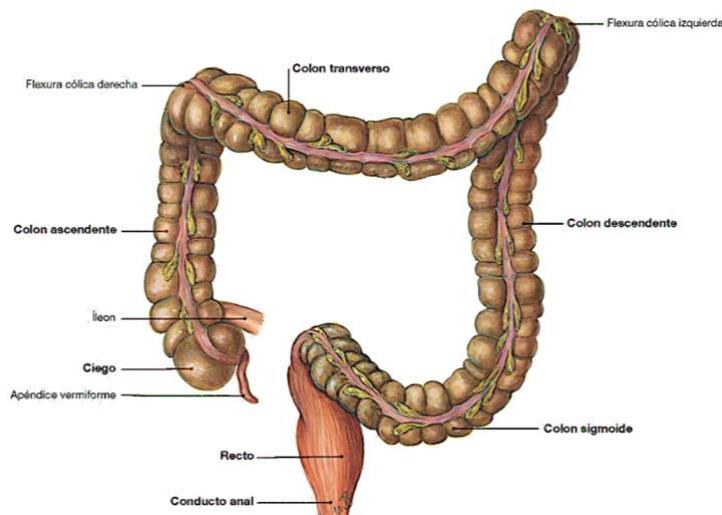


Imagen 5, extraída de: Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sabotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke(2)

El mayor diámetro, la distribución de su musculatura longitudinal en tenias, la presencia de haustras, pliegues semilunares y apéndices epiploicos, y la ausencia de vellosidades en su mucosa interna, constituyen las principales diferencias morfológicas respecto al intestino delgado.

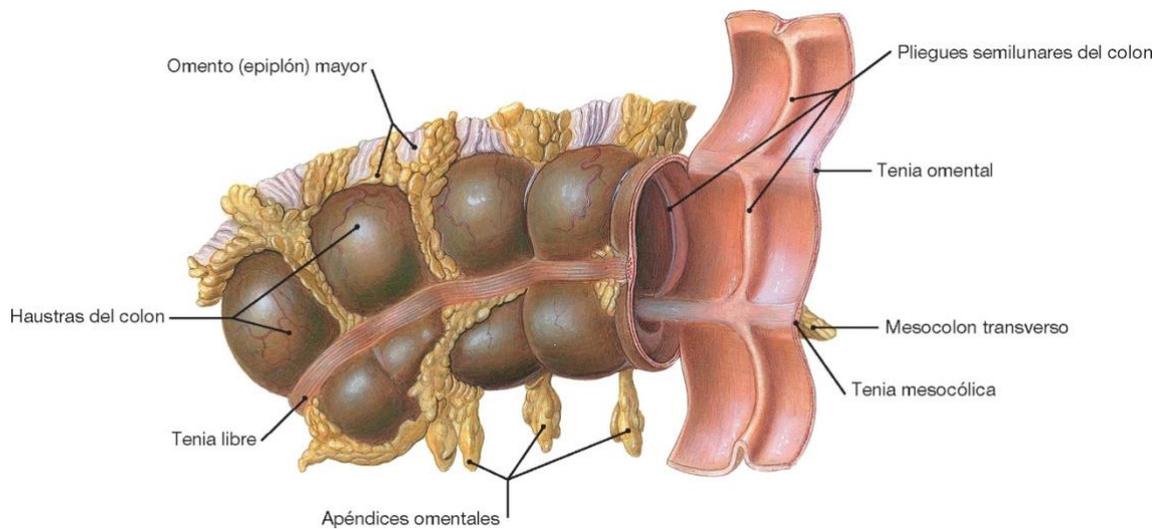


Imagen 6, extraída de: Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sobotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke(2)

El ciego y el apéndice vermiforme se sitúan anteriores respecto al músculo psoas mayor y contactan directamente con los diferentes nervios del plexo lumbar y vasos testiculares u ováricos derechos.

El colon ascendente se extiende desde la válvula ileocecal y a la altura de la flexura cólica derecha se continúa con el colon transverso, cruzándose con los nervios cutáneo femoral lateral, ilioinguinal e iliohipogástrico.

El colon transverso está cubierto parcialmente por el hígado y mantiene contacto con la vesícula biliar, avanzando a la flexura cólica izquierda, en la que se forma el ligamento frenocólico que se dirige lateralmente hacia la pared abdominal. Mediante esta adhesión al diafragma, se forma el nicho esplénico donde comienza el colon descendente, que desciende lateral al riñón izquierdo y a este nivel se cruza con los nervios del plexo lumbar.

En su transición a colon sigmoide se cruza con el uréter derecho, así como con los vasos ilíacos, y contacta con la cara superior de la vejiga y del útero y anexos en la mujer. A la altura de la segunda o tercera vértebra sacra se continúa con el recto, que concluirá en el conducto anal atravesando el suelo de la pelvis.

i. Vascularización

Referente al aporte sanguíneo, debido a la ontogenia, en la flexura cólica izquierda cambian las áreas de vascularización y drenaje linfático: de la arteria mesentérica superior se abastecen el colon ascendente y transverso, y de la mesentérica inferior, el colon descendente.

La arteria ileocólica, se divide en una arteria cecal anterior y posterior para irrigar el ciego, y en una arteria apendicular que discurre hacia el apéndice.

De la mesentérica superior, nacen la arteria cólica derecha y cólica media, que vascularizan el colon ascendente y transverso. La cólica media se comunica con la arteria cólica izquierda, dando lugar a la conocida como anastomosis de Riolo.

El colon descendente, sigmoideo y recto, reciben su aporte sanguíneo de la arterial cólica izquierda, arterias sigmoideas y rectal superior, ramas de la mesentérica inferior.

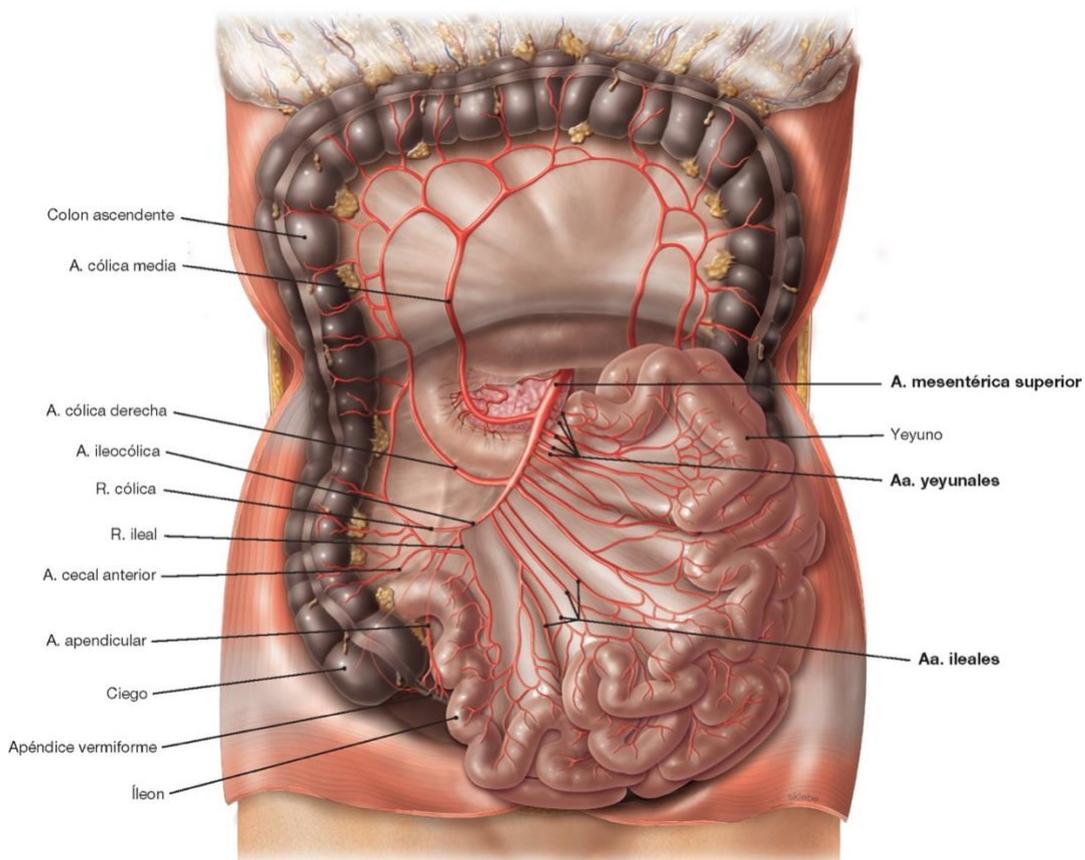


Imagen extraída 7, de: Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sobotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke(2)

El drenaje venoso se corresponde con el trayecto arterial, y desemboca en los tres troncos principales de la vena porta hepática: la vena mesentérica superior se une posterior a la cabeza del páncreas con la vena esplénica, la cual en la mayoría de los casos (70%) recibe la vena mesentérica inferior.

ii. Drenaje linfático

La linfa del intestino delgado, del ciego, colon ascendente y colon transversal, drena a través de los ganglios paracólicos y mesocólicos a los nódulos linfáticos mesentéricos superiores en el origen de la mesentérica superior, que la conducen a través del tronco intestinal al conducto torácico.

Desde el colon descendente, el colon sigmoide y la porción proximal del recto, la linfa accede a los ganglios mesentéricos inferiores en el origen de la mesentérica inferior, y de allí a los ganglios paraaórticos, situados retroperitonealmente, y a los troncos lumbares.

iii. Inervación

La inervación del intestino delgado y el intestino grueso depende de un plexo nervioso que se localiza en el origen de las tres ramas viscerales impares de la aorta (plexo celíaco, plexos mesentéricos superior e inferior). El sistema parasimpático promueve las peristalsis, mientras que el simpático la inhibe.

Las neuronas parasimpáticas preganglionares de los nervios vagos discurren a través del diafragma hacia los plexos nerviosos autónomos de la aorta abdominal, que sin embargo discurren, sin hacer sinapsis, hasta los órganos, en cuya pared o alrededores se encuentran las neuronas posganglionares. El área de inervación del nervio vago termina en el plexo mesentérico superior y, por lo tanto, en la zona de la flexura cólica izquierda, región denominada tradicionalmente punto de Cannon-Böhm.

El colon descendente está inervado por la porción sacra del parasimpático, cuyas neuronas preganglionares se encuentran en la médula espinal (S2-4), parten de los nervios espinales como nervios espláncnicos pélvicos, y luego, en el plexo hipogástrico inferior establecen sinapsis con las neuronas posganglionares. Las fibras nerviosas ascienden en una pequeña porción hasta el plexo mesentérico inferior, y el resto acceden normalmente como ramos directos al colon descendente.

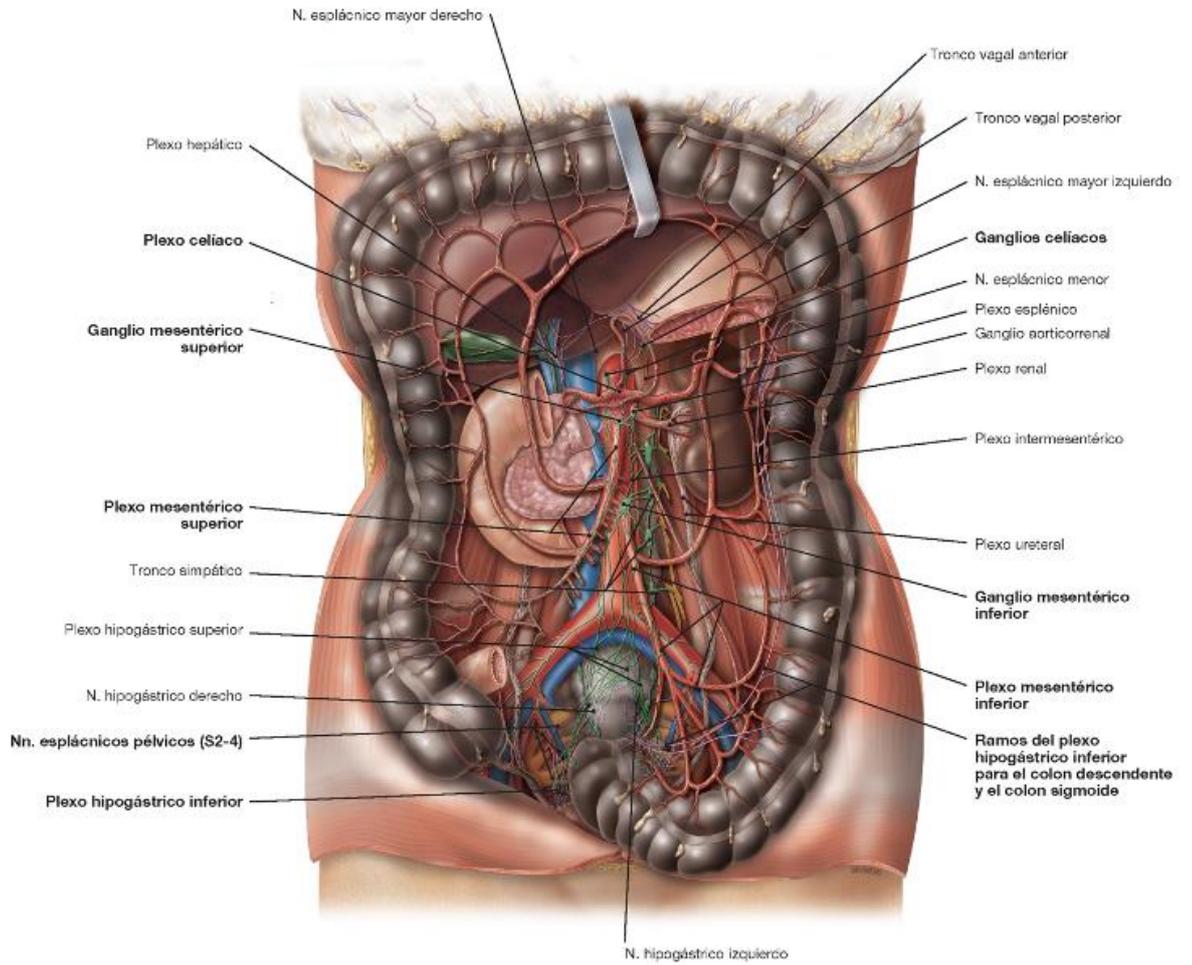


Imagen 8, extraída de: Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sobotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke(2)

El cáncer de colon

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio; ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia en varones, después del de pulmón y próstata y, tras el de mama, el segundo en las mujeres.

Más de dos millones de pacientes son diagnosticados mundialmente de CCR cada año, y son más de 600000 las muertes anuales asociadas. Sin embargo, la tasa de mortalidad ha experimentado un declive progresivo en Europa desde 2012; lo que refleja los considerables avances en la última década en el diagnóstico y manejo de esta entidad. (1)

Como todo proceso oncológico, precisa un específico abordaje integral y un enfoque multidisciplinar.

a. Epidemiología

Según los datos estimados por la *American Cancer Society*, en 2022 se registraron en EEUU, 106180 nuevos diagnósticos y 52580 muertes por cáncer colorrectal. Su incidencia es mayor en países desarrollados, por su relación directa con factores de riesgo conocidos. (7)

En España, se diagnosticaron 43370 nuevos casos en 2022 y de acuerdo con la última actualización del *Instituto Nacional de Estadística*, fue responsable de 11131 muertes en 2020. (8)

b. Factores de riesgo

A diferencia de otras neoplasias, como en el cáncer de pulmón o en el cáncer de cuello uterino, no se ha identificado un único factor de riesgo implicado en la patogenia del cáncer de colon. Más del 75% de los casos diagnosticados se consideran esporádicos, alrededor del 20% presentan asociación familiar y el 5% restante, se atribuye a síndromes hereditarios de patrón mendeliano.

Los factores de riesgo, a menudo coexistentes, que han demostrado una fuerte asociación en el desarrollo del CCR son: antecedentes familiares de CCR, la presencia de patología colónica previa (incluyendo poliposis y enfermedad inflamatoria intestinal), el diagnóstico de un síndrome hereditario predisponente, la edad avanzada y el sexo masculino.

La presencia de pólipos es uno de los principales factores a tener en cuenta, por su predisposición explicable por aspectos moleculares, sobre los que se profundiza más adelante. En cualquier caso, cabe destacar que el riesgo de displasia y posterior

malignización es superior en los adenomas con componente histológico vellosos, en los pólipos serrados y en los pólipos hamartomatosos.

Más allá de las formas hereditarias con mutaciones genéticas conocidas, el cáncer colorrectal presenta una importante predisposición familiar. Esta propensión es superior en pacientes con antecedentes de familiares de primer grado afectados y con diagnóstico en edades tempranas. La explicación a esta predisposición es hoy en día controvertida, pero diversas fuentes sugieren su asociación con determinados cambios sutiles en las secuencias de ADN, es decir, con polimorfismos de nucleótidos únicos o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). (9)

Si asocia una mutación conocida en la línea germinal, es cuando hablamos de CCR hereditario (CCRH), que puede o no estar asociado a poliposis.

El síndrome de Lynch es la forma más frecuente de CCRH, y se clasifica dentro del conjunto de los "no asociados a poliposis", erróneamente pues en la actualidad se sabe que se relaciona con pólipos planos. Sigue un patrón de herencia autosómica dominante, que en un 97 % de los casos es secundario a mutaciones en genes reparadores de ADN o MMR (mismatch repair), fundamentalmente de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Esto da lugar a una inestabilidad de microsatélites y con ello, un aumento del riesgo de desarrollo de CCR y neoplasias en otras localizaciones como a nivel gástrico, endometrial y urogenital.

La poliposis adenomatosa familiar corresponde a la forma más frecuente de CCRH asociado a poliposis. Se trata de una patología que sigue un patrón de herencia autosómica dominante cuando es debida a una mutación en el gen APC (80% de los casos). No obstante, se ha visto que también puede desarrollarse ante mutaciones del gen MUTYH, siguiendo en este caso un patrón de herencia autosómico recesivo.

Se caracteriza por el desarrollo de cientos de pólipos a partir de la pubertad, con adenomas precursores inicialmente benignos pero que acaban malignizando aproximadamente entre los 10 y 20 años después de su aparición. Es por ello por lo que los pacientes se someten a rectosigmoidoscopias periódicas para considerar la indicación temprana de una colectomía profiláctica.

Entre otros síndromes de menor prevalencia considerados entre las etiologías de CCRH con poliposis, cabe mencionar: la poliposis juvenil, la poliposis serrada, el síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot tipo 2, el síndrome de Peutz-Jeghers, la enfermedad de Cowden y el síndrome de Cronkhite-Canadá.

Asimismo, los resultados de estudios epidemiológicos indican fuertes asociaciones con factores ambientales y aspectos del estilo de vida en su patogénesis. Así, se ha establecido una relación directa con patrones dietéticos que podrían aumentar el riesgo

de CCR, como el consumo de carne roja, grasas saturadas, dietas hipercalóricas y el alcoholismo. La obesidad, el tabaquismo, y terapias hormonal sustitutiva, también se han descrito como factores de riesgo.

En este contexto, diferentes metaanálisis describen también un conjunto de factores protectores: la actividad física, dietas ricas en fruta, vegetales, fibra y almidón, suplementos vitamínicos como la piridoxina B6, la vitamina D, el magnesio y ácido fólico; e incluso fármacos como la metformina y el ácido acetilsalicílico. (10)

c. Patogénesis y clasificación molecular

En proceso de carcinogénesis del CCR surge por la acumulación secuencial de múltiples procesos genéticos y epigenéticos. El modelo formulado por Vogelstein para la secuencia adenoma-carcinoma basado en la inestabilidad de ciertos genes ha ido evolucionando, definiéndose tres eventos moleculares principales que pueden explicar patogénesis de esta neoplasia: la inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el fenotipo metilador (CIMP). (11)

El mecanismo de inestabilidad cromosómica se da en el 65%-70% de los casos de CCR esporádico. Establece que ganancias o pérdidas y rearrreglos estructurales a nivel cromosomal, promueven la carcinogénesis por pérdida subsecuente de genes supresores de tumores o por aumento en el número de copias de los protooncogenes.

La MSI se observa en aproximadamente 15%-20% de los casos de CCR esporádicos. Es causada por la incapacidad de la célula neoplásica para corregir deleciones o inserciones en regiones repetitivas del ADN por defectos del complejo MMR. La patogénesis se inicia, por lo tanto, por mutaciones o deleciones en los genes que lo conforman o por hipermetilación en la región promotora del gen MLH1. (12)

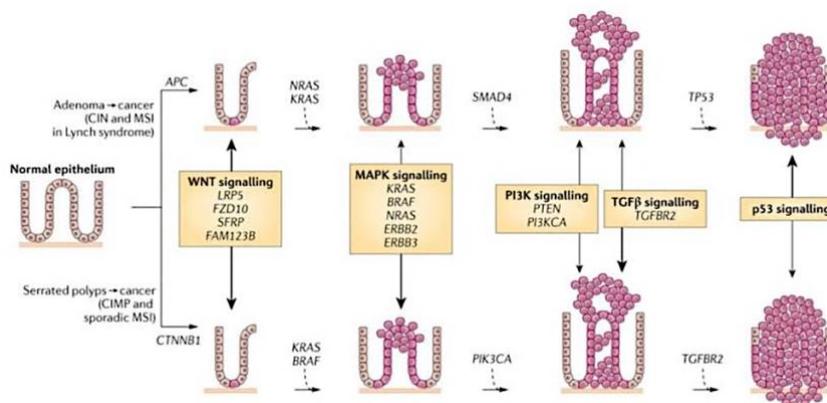


Imagen 9, extraída de: COLORECTAL CANCER Kuipers E, Grady W, Watanabe T Nature reviews. Disease primers (2015) 1 15065(13)

La vía patogénica CIMP se caracteriza por una hipermetilación de los promotores de genes supresores de tumores, provocando la inactivación de estos. Se presenta en 15%-20% de los CCR esporádicos y se asocia a mal pronóstico.

Debido a la heterogeneidad patogénica de estos tumores, diversos expertos han propuesto clasificaciones desde el punto de vista molecular, basadas en las tres vías descritas y en el estado mutacional de los genes KRAS, BRAF y PI3KCA. De esta manera, se pueden comprender mejor los mecanismos que determinan el comportamiento clínico, así como identificar biomarcadores que otorguen información pronóstica y la posibilidad de opciones terapéuticas dirigidas. (12)

Entre ellas, cabe destacar el Consenso de subtipos moleculares (CSM) del CCR, con la distinción de cinco grupos:

- CMS1. También denominado subtipo inmune, representa el 14%. Su patogénesis molecular se base en la inestabilidad de microsatélites y asocia frecuentemente mutaciones en BRAF. Además, suele expresar el fenotipo metilador CIMP. Se relaciona con mayor frecuencia con una localización en el colon derecho. Se trata del subtipo molecular que confiere peor pronóstico.
- CMS2 o subtipo canónico, se caracteriza por representar el 37% de los CCR esporádicos, y se basa en el mecanismo de la inestabilidad cromosómica y de alteración de la vía WNT. Es frecuente la sobreexpresión de *WNT* y *MYC*, y, se suelen localizar en el colon izquierdo.
- CMS3 o tumores metabólicos, precisamente por relacionarse con un metabolismo desregulado. No asocian inestabilidad de microsatélites ni cromosómica, pero sí suelen presentar mutaciones en *KRAS*. Representan el 13 %.
- CMS4. Representa un 23 % y se denomina subtipo mesenquimal, caracterizado por la implicación del mecanismo CIMP (fenotipo metilador) en su patogénesis. Asocian una alta capacidad invasora y de neoangiogénesis, que condiciona un pronóstico malo.
- Patrón mixto, con una combinación de las características moleculares de todos los subgrupos mencionados.

d. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del cáncer colorrectal son inespecíficas y dependerán en gran parte de su localización y del tamaño tumoral al debut.

Los tumores localizados en el ciego y colon ascendente se presentan frecuentemente en forma de anemia microcítica hipocrómica secundaria a sangrados. Cuando la localización es en el colon transversal, es común el desarrollo de síntomas obstructivos e incluso perforación, mientras que la clínica del CCR de localización izquierda suele asociar hematoquecia y cambios en el ritmo deposicional.

Los tumores rectales se presentan con rectorragia franca en más del 50% de los casos, así como con tenesmo rectal y defecación imperiosa.

En estadios iniciales, el paciente puede encontrarse asintomático, o bien referir dolor abdominal difuso, o cambios menores en el tránsito intestinal. En estadios más avanzados, es frecuente el inicio de un síndrome constitucional con fiebre, astenia y pérdida de peso, así como hepatomegalia dolorosa o clínica respiratoria.

No se debe olvidar que, hasta un 30% de los CCR debutan complicados en forma de obstrucción, perforación colónica o raramente, con una hemorragia masiva.

Aunque infrecuente, puede debutar también como síndromes paraneoplásicos, en forma de dermatomiositis, acantosis nigricans o hipertrichosis lanuginosa, entre otros.

e. Diagnóstico y cribado

Establecida la sospecha clínica, es imperativo llevar a cabo un conjunto de exploraciones complementarias que establezcan el diagnóstico, para iniciar sin demora un manejo terapéutico óptimo. (13)

En pacientes sintomáticos la colonoscopia con la toma de biopsia constituye el método de diagnóstico más sensible en el CCR. En caso de haberse llevado a cabo una rectosigmoidoscopia en pacientes de alto riesgo, deberá realizarse una colonoscopia completa. Permite la visualización luminal de colon y recto, y la resección de pólipos para su estudio anatomopatológico. (14)

El uso de enema opaco podría ser útil en los casos en los que la colonoscopia previa fuese incompleta, pues permite descartar neoplasias sincrónicas.

En la actualidad el marcador tumoral de referencia para el cáncer de colon es el antígeno carcinoembrionario (CEA); pero su papel se limita al apoyo pronóstico y evolutivo, especialmente en el seguimiento de pacientes tratados con intención curativa.

El marcador Ca 19.9 ha demostrado una baja especificidad como método diagnóstico, si bien puede emplearse como indicativo de alto riesgo de malignización en pacientes con pólipos adenomatosos. (15)

Las pruebas de cribado facilitan la detección de lesiones premalignas o de estadios iniciales, reduciendo así la incidencia y la mortalidad; la coste-efectividad de los programas de cribado de cáncer colorrectal está demostrada en múltiples estudios y su gran impacto sobre la salud pública justifica la implementación de estrategias de control. (16)

En las últimas dos décadas en España se ha ido implantando progresivamente programas de cribado en cada comunidad autónoma, siendo candidata la población adulta asintomática y sin factores de riesgo de entre 50 a 69 años.

La prueba de medición inmunológica y cuantitativa de sangre oculta en heces es la técnica de cribado inicial empleada, con intervalos de dos años entre exploraciones. En caso de positividad, se establece la indicación de colonoscopia completa. (17)

El preceptivo estudio de extensión una vez confirmado el diagnóstico, es fundamental para poder establecer una detallada estadificación y consecuente estrategia terapéutica. El TAC toracoabdominal constituye la prueba de elección para la estadificación, juntamente con la resonancia magnética pélvica y ecografía endorrectal en los casos de localización rectal. El PET-TAC no se emplea de manera rutinaria, aunque recientemente se ha propuesto su utilización para una valoración de la respuesta a la neoadyuvancia en neoplasias de recto localmente avanzadas.

f. Estadificación

La estadificación del cáncer de colon se ha realizado durante años, mediante la clasificación de Dukes, y su posterior modificación a la de Astler-Coller. No obstante, en la actualidad han sido sustituidas por la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que sometida a periódicas actualizaciones es la que ha demostrado aportar una mejor correlación pronóstica. (16,18)

El pronóstico del CCR se correlacionará, por lo tanto, con el grado de afectación de la pared (T) y la afectación ganglionar regional (N), a través del estudio anatomopatológico de las piezas quirúrgicas que se extirpen, y la presencia o no de metástasis (M). Con ello, se categoriza en:

- **Estadio 0:** Carcinoma in situ (Tis) o carcinoma intramucoso sin diseminación a la capa muscular de la mucosa, sin metástasis en ganglios regionales (N0) y sin indicios de metástasis a distancia (M0).
- **Estadio I:** tumor con invasión de la submucosa (T1) o de la capa muscular propia (T2), sin metástasis en ganglios regionales (N0) y sin indicios de metástasis a distancia (M0).

- **Estadio IIA:** tumor con invasión de la muscular propia y tejidos pericólicas (T3), sin metástasis en ganglios regionales (N0) y sin indicios de metástasis a distancia (M0).
- **Estadio IIB:** tumor con invasión del peritoneo visceral (T4a), sin metástasis en ganglios regionales (N0) y sin indicios de metástasis a distancia (M0).
- **Estadio IIC:** tumor con invasión de estructuras u órganos adyacentes (T4b), sin metástasis en ganglios regionales (N0) y sin indicios de metástasis a distancia (M0).
- **Estadio IIIA:** tumor con invasión de la submucosa (T1), con compromiso de cuatro a seis ganglios linfáticos regionales (N2a), y sin indicios de metástasis a distancia (M0). O bien un tumor con invasión de la submucosa (T1) o de la capa muscular propia (T2), con afectación de uno a tres ganglios linfáticos regionales (N1) o sin compromiso de éstos, pero con depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos no peritonealizados, tejidos perirrectales o mesorrectales (N1c).
- **Estadio IIIB:** tumor con invasión de la submucosa (T1) o de la capa muscular propia (T2), con compromiso de siete o más ganglios linfáticos regionales (N2b), y sin indicios de metástasis a distancia (M0). O, tumor con invasión de la capa muscular propia (T2) o de tejidos pericólicas (T3), con compromiso de cuatro a seis ganglios linfáticos regionales (N2a). O, tumor con invasión del peritoneo visceral (T4a), con compromiso de uno a tres ganglios linfáticos regionales (N1) o sin compromiso de éstos, pero con depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos no peritonealizados, tejidos perirrectales o mesorrectales (N1c).
- **Estadio IIIC:** tumor con invasión de la muscular propia y tejidos pericólicas (T3), o con invasión del peritoneo visceral (T4a), con compromiso de siete o más ganglios linfáticos regionales (N2b), sin metástasis a distancia (M0). O, tumor con invasión del peritoneo visceral (T4a), con afectación de cuatro a seis ganglios linfáticos regionales (N2a). O, un tumor con invasión de estructuras u órganos adyacentes (T4b), con compromiso de uno a tres ganglios regionales (N1), con depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos no peritonealizados, tejidos perirrectales o mesorrectales (N1c) o con compromiso de cuatro o más ganglios (N2). Y, sin indicios de metástasis (M0).
- **Estadio IVA:** cualquier grado de afectación de la pared (Tis-T4b), con cualquier grado de compromiso ganglionar (N0-N2b), y con la identificación de metástasis en un órgano, sin afectación peritoneal (M1a).

- **Estadio IVB:** cualquier grado de afectación de la pared (Tis-T4b), con cualquier grado de compromiso ganglionar (N0-N2b), y con la identificación de metástasis en dos o más sitios diferentes, pero sin metástasis peritoneal (M1b).
- **Estadio IVC:** cualquier grado de afectación de la pared (Tis-T4b), con cualquier grado de compromiso ganglionar (N0-N2b), y con la identificación de metástasis en la superficie peritoneal (M1c), sola o con metástasis en otros órganos.

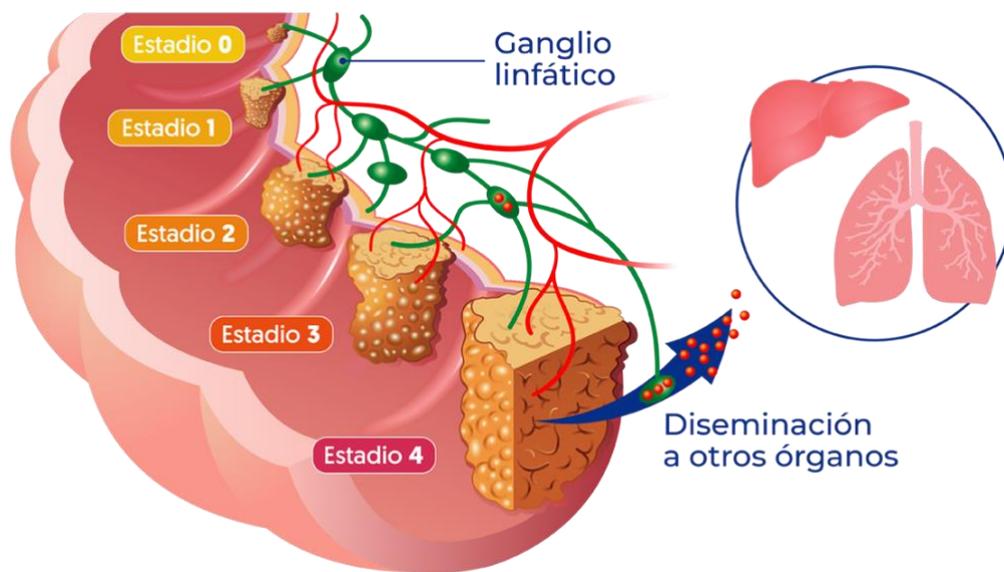


Imagen 10: representación gráfica de los estadios TNM en relación a su crecimiento local, afectación ganglionar y metastización. (19)

g. Tratamiento

Avances en el manejo terapéutico del cáncer colorrectal como la mejor caracterización de los subgrupos, el desarrollo de terapias dirigidas y la reciente incorporación de la inmunoterapia, han permitido mejorar las perspectivas de supervivencia de esta frecuente patología incluso en estadios avanzados. (20)

i. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se considera la piedra angular de la estrategia terapéutica del cáncer de colon.

Si de entrada la enfermedad es resecable, la escisión del tumor primario con márgenes adecuados, de al menos cinco centímetros, la inclusión de ganglios linfáticos regionales a través de resecciones segmentarias anatómicas según el pedículo vascular, y la posterior anastomosis reconstructiva de la circulación intestinal, constituyen los objetivos principales. El tipo de colectomía indicada dependerá de la localización del tumor.

Los resultados de varios metaanálisis recientes han respaldado la conclusión de que las tasas de recidiva y de supervivencia global a tres años, son similares en los pacientes tratados con colectomía vía laparoscópica respecto a la vía abierta. (21)

La cantidad de ganglios linfáticos regionales extraídos de la muestra quirúrgica condiciona directamente el pronóstico del paciente. A mayor número de ganglios estudiados mayor es la precisión en la estadificación y permite, por lo tanto, la elección de un tratamiento más dirigido. Independientemente del mecanismo de correlación observado, la literatura recomienda el examen anatomopatológico de un mínimo de 12 ganglios linfáticos.

ii. Quimioterapia en el cáncer de colon

Con el mejor conocimiento de la biología y patogénesis tumoral, el tratamiento sistémico con agentes quimioterápicos frente al CCR ha ido evolucionando trascendentalmente desde mediados del siglo pasado. (22)

Hoy en día la combinación de agentes citostáticos al iniciar un tratamiento quimioterápico frente a cualquier neoplasia parece incuestionable. No obstante, remontándonos a los inicios de la quimioterapia, en los años setenta el 5-Fluorouracilo (5-FU) comienza a utilizarse en monoterapia tras demostrarse su beneficio sobre como tratamiento complementario a la resección quirúrgica del CCR localizado.

Entre otros avances, en los años noventa se evidenció que una intervención quirúrgica de las metástasis podía curar a un porcentaje significativo de pacientes. En este contexto, en situaciones de irresecabilidad, surge la aplicación de la quimioterapia como “terapia de conversión” previa a la cirugía, con el objetivo de reducir la carga tumoral y permitir la sección posterior. Surge así el concepto de neoadyuvancia.

Con el inicio de los años 2000, se empiezan a utilizar combinaciones de 5-FU con nuevos citostáticos como las fluoropirimidinas, el irinotecán y el oxaliplatino, que demostraron una mejoría en la supervivencia global respecto a su uso en monoterapia (17-21 meses Vs. 10-12 meses).

Asimismo, con el auge de las terapias diana en el campo de la oncología, se inician ensayos acerca del posible beneficio de los antiangiogénicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. En 2005, se comercializa el bevacizumab, primer anticuerpo monoclonal anti-VEGF empleado en el tratamiento del CCR en combinación con agentes citostáticos.

El cetuximab y el panitumumab, anticuerpos monoclonales anti-EGFR, se incorporan en 2010 a los esquemas de tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, con un impacto potencial en las supervivencias globales. Tres años más tarde, se mejora la selección de los pacientes candidatos a esta terapia, excluyendo aquellos con mutaciones en NRAS.

La incorporación de la inmunoterapia en el subgrupo de pacientes con inestabilidad de microsatélites y la inclusión de tres nuevos antiangiogénicos, el aflibercept, el regorafenib y el ramucirumab, también supuso un gran avance. Más recientemente, en 2020, se aprueba la combinación de la terapia dirigida con cetuximab y encorafenib en los pacientes con BRAF mutado. En enero de 2021, la Agencia Europea del Medicamento aprueba el uso de pembrolizumab, como tratamiento de primera línea en el CCR metastásico.

Y, concluyendo esta evolución histórica, a principios de este mismo año se comunican datos alentadores de la combinación de trifluridina-tipiracil con bevacizumab para estadios avanzados.

La quimioterapia sistémica en el cáncer de colon puede indicarse según su finalidad en diferentes etapas de la estrategia terapéutica:

- Como **terapia neoadyuvante**, previa al tratamiento quirúrgico. Sus principales objetivos son la reducción de la carga tumoral para posibilitar la resección quirúrgica, valorar in vivo la sensibilidad del tumor al esquema farmacológico empleado y contribuir a mejorar la supervivencia global en los casos indicados.
- Como **terapia adyuvante**, posterior a la resección quirúrgica. Sus objetivos son la eliminación de enfermedad microscópica residual, y con ello, la reducción del

riesgo de recaída y de mortalidad. La identificación de la población de pacientes candidatos a tratamiento adyuvante se basa en los datos disponibles sobre su riesgo de recurrencia tras el tratamiento local.

- Con intención **paliativa**, en los casos con diagnóstico de enfermedad irreseccable, para conseguir un aumento de la supervivencia global y una mejoría de la calidad de vida del paciente.

La decisión de la indicación o no de quimioterapia perioperatoria, así como del esquema óptimo, ha de realizarse de manera multidisciplinar, atendiendo a múltiples factores: el estadiaje inicial del tumor, factores de riesgo asociados, la toxicidad intrínseca de cada tratamiento, la calidad de vida y el deseo expreso del paciente.

Actualmente los principales esquemas empleados en primeras líneas de tratamiento adyuvante incluyen la combinación de diferentes agentes. Las combinaciones más comúnmente utilizadas, por haber demostrado un mayor beneficio, son:

- FOLFOX: combinación de los fármacos 5-FU, oxaliplatino y leucovorina.
- FOLFIRI: combinación de 5-FU, leucovorina e irinotecán.
- CAPOX: combinación de capecitabina y oxaliplatino.
- FOLFOXIRI: combinación de 5-FU, leucovorina, oxaliplatino e irinotecán.

En términos generales, las guías clínicas de manejo del CCR, recomiendan de entrada el empleo de quimioterapia neoadyuvante ante enfermedad “bulky” (es decir, con una afectación masiva a nivel ganglionar), y ante un estadiaje clínico T4b inicial. Los esquemas FOLFOX y CAPEOX son los más empleados en este contexto.

iii. Manejo por estadios

Atendiendo a las recomendaciones postuladas en la actualización del 2022 de la guía clínica de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, se resume a continuación el algoritmo terapéutico considerando los estadios de la clasificación TNM previamente desarrollada.

Estadio 0

El tratamiento estándar se limita a un **manejo quirúrgico primario**, a través de su extirpación local o de una polipectomía simple, pudiendo ser necesarias otras estrategias posteriores según los resultados obtenidos tras el estudio de la pieza:

- En caso de diagnóstico de carcinoma in situ tras la extirpación de un pólipo pediculado, pero con hallazgos histológicos favorables y márgenes libres, se optará por la observación expectante.

- En caso de diagnóstico de carcinoma in situ tras la extirpación de un pólipo sésil, a pesar de hallazgos histológicos favorables y márgenes libres, se puede considerar bien la vigilancia activa o la realización de una colectomía con linfadenectomía en bloque de los nódulos linfáticos regionales.
- En caso de diagnóstico de carcinoma in situ tras la extirpación de un pólipo en cuyo estudio se objetivan hallazgos histológicos desfavorables o ante ausencia de márgenes libres determinados, se puede considerar una colectomía con linfadenectomía en bloque de los nódulos linfáticos regionales.

Estadio I

El manejo estándar se basa de nuevo, en la **extirpación quirúrgica** a través de colectomía y con linfadenectomía en bloque de los nódulos linfáticos regionales. Las guías internacionales de manejo del cáncer colorrectal no recomiendan el empleo de terapia adyuvante en este estadio.

Estadio II

A diferencia de los dos estadios previos, en el estadio II el empleo de quimioterapia sistémica adyuvante al tratamiento quirúrgico es cuestionable.

La bibliografía recogida en las guías clínicas establece que en pacientes con bajo riesgo de recidiva, incluyendo entre ellos aquellos con ausencia de inestabilidad de microsatélites a nivel molecular ni alteraciones del complejo MMR, el empleo de quimioterapia adyuvante no está indicado.

Se sugiere que el beneficio de la terapia adyuvante es mayor en pacientes categorizados como de alto riesgo de recurrencia. Se incluyen en este grupo: aquellos que debutan como tumores T4 (estadios IIB y IIC), la presencia de propiedades histológicas desfavorables, el debut como obstrucción o perforación intestinal, la ausencia de márgenes libres a su estudio anatomopatológico, y un estudio deficiente de los ganglios tras la linfadenectomía (obtención de una muestra de menos de doce ganglios).

Los esquemas quimioterápicos más estandarizados de adyuvancia en este estadio son el empleo por seis meses de 5-FU/LV o FOLFOX; o bien tres meses con CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino).

Estadio III

En los tumores en estadio III resecables, el empleo de quimioterapia adyuvante representa un beneficio claramente establecido en términos de control local y de supervivencia.

Para aquellos estadificados como un estadio III de bajo riesgo (T1–3, N1), las opciones de tratamiento adyuvante preferidas son tres meses de CAPEOX, o de tres a seis meses de FOLFOX. Otras opciones de tratamiento descritas para quienes la terapia con oxaliplatino no está indicada, con resultados en supervivencia similares, incluyen seis meses de monoterapia capecitabina o 5-FU/LV.

Pacientes en estadio III de alto riesgo (T4, o N2 con cualquier T), el esquema de adyuvancia de elección son seis meses de tratamiento con FOLFOX.

Las opciones terapéuticas del CCR en estadio IV se abordan en el siguiente apartado.

iv. Manejo del cáncer colorrectal metastásico

El abordaje del CCR en estadio IV estará condicionado por la resecabilidad tanto del tumor primario, como de las metástasis a distancia.

La enfermedad metastásica se desarrolla con mayor frecuencia de forma metacrónica después del tratamiento para el CCR locorregional, siendo el hígado la localización más común de afectación. Las recomendaciones estandarizadas de manejo local de las metástasis a distancia profundizan mayoritariamente en la enfermedad hepática, siendo limitada la evidencia en el tratamiento de la enfermedad metastásica a otros niveles como el peritoneo o el pulmón.

Terapias locales como la infusión arterial hepática de agentes quimioterápicos, la radioterapia estereotáctica, la quimio-embolización arterial transhepática, y técnicas de ablación por radiofrecuencia, crioablación y electrocoagulación; son extensamente empleadas por sus buenos resultados en el tratamiento local de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

Cuando nos encontramos ante enfermedad metastásica irresecable, generalmente debido a la afectación de estructuras críticas, la terapia sistémica neoadyuvante constituye un pilar fundamental del manejo del CCR en estadios avanzado. Se considera cada vez más en casos muy seleccionados en un intento de reducir el tamaño de las metástasis y convertirlas en un estado resecable.

Estudios recientes consideran FOLFIRI o FOLFOX en combinación con terapias dirigidas anti-EGFR como el cetuximab, el esquema de neoadyuvancia que ha demostrado un mayor beneficio en la enfermedad metastásica potencialmente resecable. Asimismo, el papel del bevacizumab (anti-VEGF), ha sido estudiado en ensayos clínicos aleatorizados sobre pacientes diagnosticados de CCR metastásico con RAS mutado, y parece tener un

potencial efecto beneficioso como terapia neoadyuvante en combinación con esquemas quimioterápicos de tipo FOLFOX o CAPEOX. (23)

El empleo de agentes biológicos es clave en la estrategia terapéutica de estadios avanzados y en el CCR recurrente, ya sea en combinación o en monoterapia.

A medida que el papel de la terapia dirigida se ha vuelto cada vez más prominente, la NCCN ha ampliado sus recomendaciones con respecto a las pruebas de biomarcadores. Se recomienda la determinación tumoral de las mutaciones de KRAS/NRAS y BRAF, así como las amplificaciones de HER2 y el estado de MSI/MMR (si no se ha hecho previamente), para pacientes con CCR metastásico. Así, según el perfil mutacional se considerará la terapia biológica dirigida óptima en combinación con uno de los esquemas quimioterápicos ya mencionados.

En la actualidad se han incorporado nuevos agentes al arsenal terapéutico del CCR, como fármacos antiangiogénicos (aflibercept, regorafenib, ramucirumab), o inmunoterapia (pembrolizumab), empleados en segunda línea y sucesivas.

Metástasis peritoneales en el cáncer de colon

Alrededor de un 10% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan carcinomatosis peritoneal en el diagnóstico inicial, un 5% la desarrollarán como metacrónica durante el curso de la enfermedad y estará presente hasta en el 50% de las recurrencias. Constituye la segunda presentación más común de metástasis a distancia después de la enfermedad metastásica hepática. (24,25)

Remontándonos a la clasificación TNM actual para el CCR, la presencia de metástasis peritoneales lo categorizan de entrada como un estadio IVc. Confiere un pronóstico negativo, y durante años fue considerada una etapa terminal del cáncer de colon avanzado.

a. Concepto de carcinomatosis peritoneal

La carcinomatosis peritoneal (CP) implica la diseminación de células tumorales a través del peritoneo. Su patogénesis está representada por un proceso dinámico, que puede ser explicado por complejos modelos biológicos condicionados por diferentes teorías de la cinética tumoral subyacente. (25)

En primer lugar, puede deberse a una diseminación tumoral directa desde el propio tumor primario, por lo que se debe dar un desprendimiento de las células neoplásicas y un acceso a la cavidad peritoneal. El desprendimiento puede ocurrir por varios

mecanismos, siendo el más frecuente en los cánceres gastrointestinales y ovárico, la exfoliación espontánea de las células tumorales que han invadido la serosa. Este proceso se cree que está mediado por la regulación por moléculas de adhesión intercelular de la superficie de la célula tumoral, como las cadherinas tipo I. (25)

La diseminación de células malignas a la cavidad peritoneal también puede darse por una perforación iatrogénica durante el curso de la resección quirúrgica del tumor primario.

Una vez se ha dado la siembra en la cavidad peritoneal, las células se propagan a diferentes regiones anatómicas atendiendo a las bases flujo fisiológico del líquido de la cavidad peritoneal. Se irán estableciendo dispersos implantes como resultado de una interacción molecular, invasión de la capa subperitoneal e inicio de la angiogénesis.

b. Factores de riesgo

A través de diferentes estudios, se han establecido un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de metástasis peritoneales de origen colorrectal.

Entre ellos se incluyen: edades tempranas, el tamaño del tumor en el debut del diagnóstico (la incidencia en diagnósticos de pT4 se estima que es de entre el 17 al 50%, mientras que para pT3 es del 5%); la presencia de ganglios linfáticos afectos; la ubicación del tumor primario en el lado derecho y las histologías de adenocarcinoma mucinoso o con células en anillo de sello; y la resección quirúrgica no radical del tumor primario. (26)

c. Diagnóstico

Respecto a su diagnóstico, las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variables, desde dolor abdominal difuso, al desarrollo de un cuadro de obstrucción intestinal o aparición de ascitis, en cuyo caso su estudio citológico confirma la sospecha en un 45% de los pacientes.

Entre los hallazgos radiológicos más comunes se incluye el patrón de *omental cake* que representa la heterogeneidad de superficie por la presencia de los implantes, así como la presencia de una masa mal definida en el omento mayor. Sin embargo, estudios prospectivos han demostrado que la especificidad del TAC abdominal es limitada. La sensibilidad de esta prueba de imagen cuando los implantes presentan un tamaño menor de un centímetro es baja (10-24%), y aumenta considerablemente, hasta un 85%, en nódulos superiores a cinco centímetros. (27)

La sensibilidad diagnóstica de la resonancia magnética y del PET-TAC está directamente condicionada por el tamaño de los implantes, lo que reduce la utilidad de pruebas de imagen en la detección temprana de la carcinomatosis peritoneal.

La biopsia de las lesiones y su estudio anatomopatológico, tras la laparotomía en caso de enfermedad resecable o bien a través de laparoscopia en casos de resecabilidad incierta, confirmará el diagnóstico.

Para establecer una primera estadificación y valorar la resecabilidad a través de la laparoscopia, se emplea el conocido como *Índice de carcinomatosis peritoneal* (PCI). Se obtiene tras puntuar la densidad de afectación tumoral a través de una división del abdomen en trece áreas. Se considera la primera medida útil a realizar por la excelente información que proporcionará y porque facilitará el adecuado manejo terapéutico (*figura 1*).

Es actualmente considerado un factor pronóstico clave de supervivencia. Un excesivo PCI puede aconsejar un tratamiento inicial neoadyuvante mediante quimioterapia, previo a un abordaje quirúrgico radical, o incluso evitar reintervenciones quirúrgicas innecesarias. Se ha demostrado que pacientes con un PCI inicial inferior a 20 presentan una mediana de supervivencia de 41 meses en comparación con los 16 meses para aquellos con PCI superior a 20, de tal manera que la mayoría de las guías consideran un PCI > 20 como contraindicación para la CRS+HIPEC.

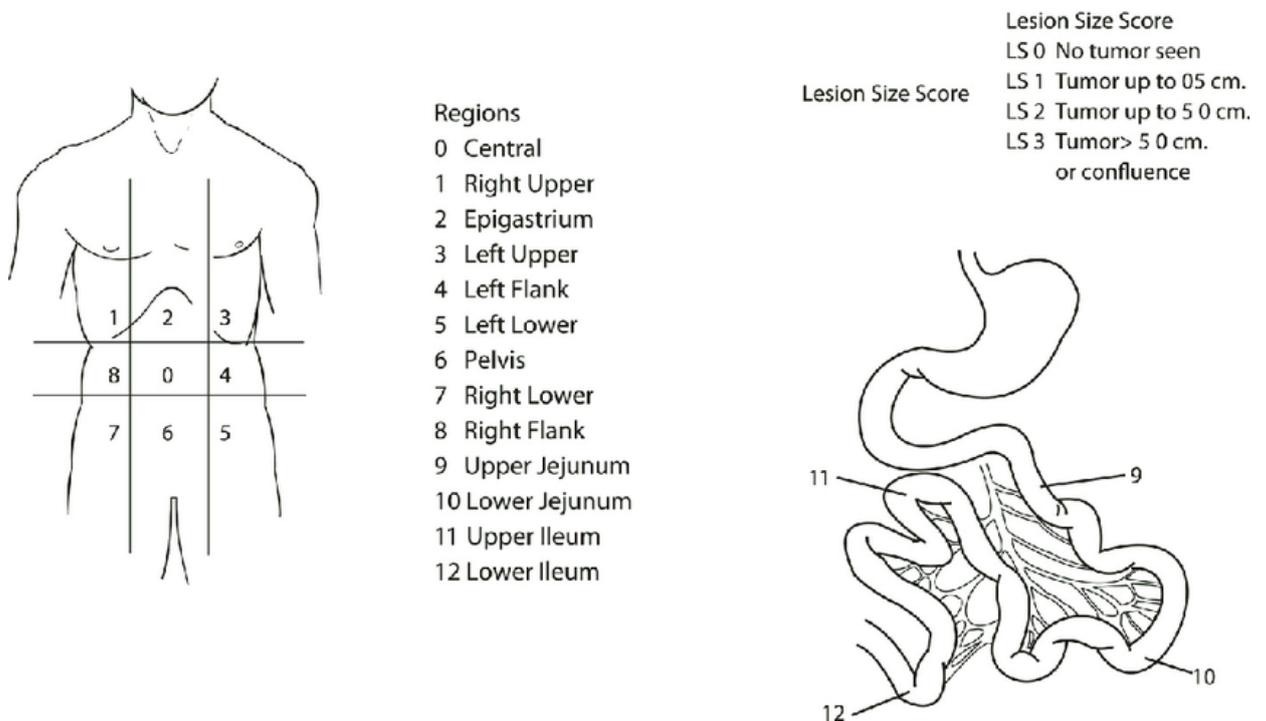


Figura 1: Peritoneal Cancer Index (PCI). Extraído de: Delotte J, Desantis M, Frigenza M, Quaranta D, Bongain A, Benchimol D, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* (28)

d. Manejo terapéutico

Durante mucho tiempo, la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal se ha considerado una entidad terminal con limitadas opciones curativas. Históricamente se empleaba como tratamiento paliativo la administración de quimioterapia sistémica basada en esquemas de 5-fluoracilo, irinotecán u oxaliplatino, y más adelante, terapias biológicas dirigidas con bevacizumab, cetuximab o panitumumab, con un impacto muy limitado de la supervivencia global (mediana de unos 5,5 meses). (29)

No obstante, durante las dos últimas décadas, ha surgido un nuevo enfoque terapéutico, que ha ido desplazando la finalidad paliativa por un objetivo plenamente curativo.

La comprensión de la fisiopatología, de la función protectora del peritoneo y el mecanismo de diseminación intraperitoneal de las células tumorales, ha promovido la concepción de la carcinomatosis peritoneal como una enfermedad locorregional, y la posibilidad de su abordaje mediante cirugía citorreductora radical (CRS) para la eliminación de la enfermedad macroscópica y mediante la aplicación de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para conseguir erradicar la enfermedad microscópica residual; iniciándose este nuevo paradigma con *Sugarbaker* como pionero en la década de los 90.

i. Cirugía de citorreducción

La cirugía citorreductora (CRS), consiste en la extirpación quirúrgica de los implantes neoplásicos macroscópicos del peritoneo. (30)

Se trata de un procedimiento que incluye la resección del peritoneo parietal y/o visceral (peritonectomía), resecciones en bloque de vísceras o tejidos afectados y linfadenectomía. La electrocirugía se emplea para aquellos implantes viscerales donde la escisión quirúrgica puede llegar a ser difícil y con el objetivo de limitar el sangrado del peritoneo visceral.

Su finalidad es la erradicación al máximo la enfermedad macroscópica, requiriendo para ello grandes habilidades técnicas y la realización de una adecuada hemostasia. Debido a la gran morbilidad asociada, la selección de pacientes para este procedimiento se considera esencial. Para ello, se deberá considerar siempre el ya mencionado índice de carcinomatosis peritoneal.

La respuesta se registra mediante el conocido como *Completeness of Cytoreduction Score (CC)*, índice a evaluar una vez concluida la cirugía citorreductora, considerado otro importante factor cuantitativo pronóstico y determinante para el manejo de estos pacientes.

Hablamos de un CC-0 cuando es evidente la ausencia de siembra peritoneal dentro del lecho quirúrgico; un CC-1 indica la persistencia de nódulos de tamaño inferior a 2,5 cm después de la citorreducción; un CC-2, nódulos entre 2,5 y 5 cm; y un CC-3 indica la persistencia de nódulos mayores a 5 cm o bien la confluencia de un nódulo tumoral irresecable localizado en cualquier región intraabdominal o intrapélvica. Se considera citorreducción incompleta la obtención de una puntuación CC-2 o CC-3, y con ello, no candidata a la aplicación intraoperatoria de HIPEC, confiriendo un pronóstico mucho más pobre. (31)

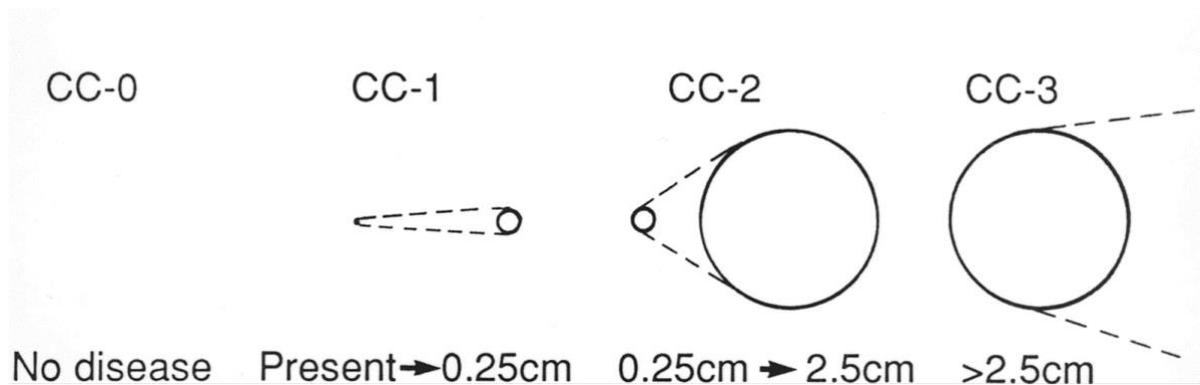


Figura 2: Completeness of Cytoreduction Score (CC). Extraído de: Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. (32)

ii. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Entendida la cavidad peritoneal, por sus características anatómicas y fisiológicas, una localización de difícil penetración de las terapias sistémicas comenzó a llevarse a cabo la aplicación directa de agentes citostáticos sobre la propia superficie peritoneal. Su objetivo es conseguir la máxima eliminación de la enfermedad residual microscópica postquirúrgica.

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), es el proceso por el cual se aplica fármacos quimioterápicos a una temperatura superior a la corporal, entre 41-43°C, sobre la cavidad peritoneal durante una media de cien minutos inmediatamente después de la intervención quirúrgica.

Además del efecto citotóxico de los fármacos empleados, la hipertermia potencia el efecto deletéreo sobre la reparación del ADN en las células, induce la apoptosis, inhibe la angiogénesis y promueve la desnaturalización de las proteínas

El momento de la instilación de la quimioterapia intraperitoneal también es de crucial importancia. La evidencia sugiere que su aplicación inmediata después de la resección quirúrgica evita la captura de células tumorales residuales en la película adhesiva postoperatoria y, por lo tanto, reduce el número potencial de células cancerosas viables después de la resección. (33)

El agente quimioterapéutico ideal es aquel que presenta la máxima eficacia, ofreciendo beneficios terapéuticos regionales óptimos, al tiempo que minimiza la toxicidad sistémica. La mitomicina-c es el agente quimioterapéutico más comúnmente utilizado para el tratamiento intraperitoneal hipertérmico en la actualidad, pues debido a su alto peso molecular, penetración tisular y un perfil farmacocinético favorable permite altas concentraciones intraperitoneal con una absorción sistémica limitada. (34)

Otros fármacos potencialmente eficaces son: el oxaliplatino, irinotecán, doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel y carboplatino.

iii. CRS-HIPEC

Múltiples estudios han investigado la eficacia de la combinación de la CRS con la HIPEC como modalidad de manejo de la CP colorrectal.

Los resultados del primer ensayo aleatorizado de CRS-HIPEC en carcinomatosis peritoneal colorrectal publicado en 2003, posteriormente con actualización de datos en años posteriores, corroboran los hallazgos de diferentes publicaciones a favor de CRS-HIPEC. Supervivencias a cinco años superiores al 40%, que se han ido repitiendo en otros estudios más recientes, han conseguido que en la actualidad sea considerado el tratamiento más estandarizado para pacientes candidatos.(35)

La selección de pacientes es un aspecto crucial de la planificación de este tratamiento. Estudios revelan que pacientes con puntuaciones ECOG de 0 y, tienen una supervivencia general significativamente mejor en comparación con los pacientes con puntuaciones ECOG de 2 y 3 (21,7 meses frente a 9,5 meses). Además, se demostró que los pacientes con obstrucción intestinal o ascitis maligna y desnutrición tenían una supervivencia general más pobre en comparación con aquellos sin estas comorbilidades (6,3 frente a 23,0 meses). (28,31,35)

La Sociedad Europea de Coloproctología, establece como conclusión relativa a la CRS-HIPEC como estrategia terapéutica de las metástasis peritoneales colorrectales que: existe un alto consenso alcanzado y un nivel de evidencia 1b para su indicación como opción curativa.

iv. Quimioterapia perioperatoria

Desafortunadamente, la recurrencia locorregional y/o sistémica tras la CRS-HIPEC ocurre en un alto porcentaje de los pacientes.

Sin embargo, la evidencia que apoye el beneficio de la quimioterapia sistémica neoadyuvante y adyuvante a la CRS+HIPEC, es escasa. En ausencia de consenso entre los expertos, hay una amplia variación en los protocolos de tratamiento sistémico en estos pacientes.

Es por ello por lo que, el objetivo de esta revisión sistemática es el de evaluar la utilidad de la quimioterapia adyuvante tras el tratamiento con CRS+HIPEC en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal.

2. Metodología

Se decide estudiar un problema de salud: si la quimioterapia perioperatoria es necesaria antes y/o tras la cirugía de citorreducción e HIPEC, en pacientes afectos de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. En el estudio se espera obtener resultados en forma de tasas de supervivencia (supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad), calidad de vida y morbimortalidad.

Se realiza una revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* y *Cochrane Library*, empleando la estrategia PICO y la combinación de operadores booleanos siguiendo la sistemática específica de cada base de datos.

a. PREGUNTA PICO

Se plantea la siguiente pregunta PICO: ¿En **pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal**, sometidos a citorreducción + HIPEC se ha de administrar **quimioterapia perioperatoria** (Intervención) y qué diferencias en cuanto a supervivencia, calidad de vida o comorbilidades (Outcome) existe al comparar los distintos esquemas de tratamiento (Comparación)?

b. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos **Pubmed**, **Web of Science** (Core Collection), **Scopus** y **Cochrane Library**.

Basándonos en la estrategia PICO planteada, se extrajeron los términos iniciales que, traducidos al inglés, se emplearían durante el proceso de búsqueda como palabras clave: *"PERITONEAL CARCINOMATOSIS"*, *"COLORECTAL CANCER"*, *"ADJUVANT THERAPY"*. A través operadores booleanos *AND* y *OR*, se llevó a cabo la combinación de las mismas según la metodología de búsqueda específica de cada base de datos.

Se aplicaron de manera común los siguientes filtros como criterios de inclusión:

- Artículos publicados de entre enero de 2013 a enero de 2023.
- Estudios realizados en seres humanos, de todas las edades y de ambos sexos.
- Artículos publicados en inglés o en español.
- Artículos con accesibilidad gratuita (vía institución universitaria de las Illes Balears) a su texto completo.

Considerando la *pirámide de Haynes (figura 1)* sobre la calidad de la evidencia científica, se decide la aplicación de un filtro de limitación de la búsqueda a estudios de cohortes, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis.



Figura 3: Pirámide de Haynes

Se examinaron los resúmenes de los resultados obtenidos tras la aplicación de los filtros y se realizó una revisión del texto completo de las publicaciones elegibles.

Los criterios anteriores se utilizaron para seleccionar los documentos para su inclusión, y las referencias de las publicaciones elegidas se revisaron manualmente para identificar cualquier otro estudio relevante que no se hubiese detectado en la búsqueda inicial.

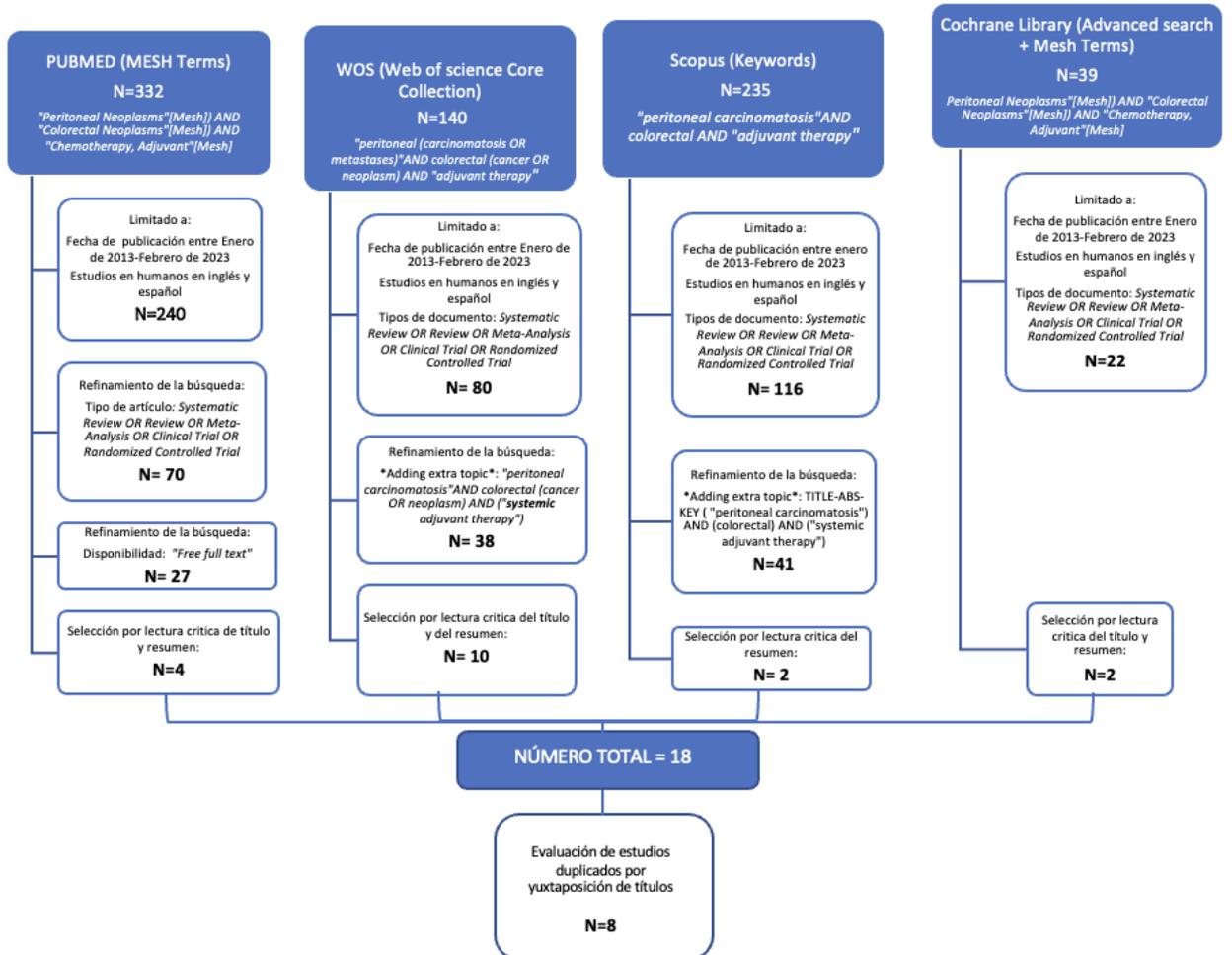
Así, se decidió incluir un total de ocho artículos: tres relacionados con el análisis de la eficacia de la terapia neoadyuvante, tres relacionados con la adyuvancia y dos en los que se abordaron conjuntamente ambos tipos de terapia perioperatoria. Las características de cada estudio y los resúmenes de los resultados se detallan en la *Tabla 1*.

Para posibilitar la inserción de las referencias bibliográficas pertinentes a lo largo de toda la memoria, se empleó como complemento al *Microsoft Word* el gestor bibliográfico "*Mendeley Desktop*".

Los estudios seleccionados para la realización de esta revisión sistemática fueron escogidos por la autora de este trabajo (*Nuria Vázquez Rabuñal*), bajo supervisión y cooperación del *Dr. Juan José Segura Sampedro*, especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

3. Resultados

A 30 de marzo de 2023, se obtuvieron los resultados plasmados a continuación en un diagrama de flujo como representación gráfica del proceso de búsqueda:



Las características de los ocho artículos seleccionados se resumen en la siguiente tabla anexada.

Autor / Fecha de publicación	Diseño del estudio/ Tamaño muestral	Criterios de inclusión y exclusión/ Características de los pacientes seleccionados	Tratamiento recibido/ Período de seguimiento	Resultados		
<p>Shen P, et al. 2014, septiembre.(36)</p> 	<p>Ensayo clínico fase II, unicéntrico, de un brazo.</p> <p>N=27</p>	<p>Inclusión: ≥ 18 años, dx de CP de origen CR y Ap, sometidos a CRS+HIPEC con y sin enfermedad residual. Exclusión: Presencia de enfermedad comórbida grave intra o extraabdominal; incluyendo neuropatías periféricas, antecedentes de TVP o TEP, y el diagnóstico de una segunda neoplasia activa (a excepción de carcinomas cutáneos no melanoma) o el antecedente de esta sin al menos cinco años libres de enfermedad. M con test de embarazo +.</p> <p>Características de los pacientes seleccionados: sexo (H=13, M=14), raza (caucásica=23, afroamericana=4), TP (CR=13, Ap=14), ECOG (0=13,1=9,2=5), R (R0, R1=13; R2=14).</p>	<p>Neoadyuvancia: NE Adyuvancia: administración inicial de 200 mg/día de talidomida v.o, con un aumento progresivo de la dosis de 200 mg/día cada dos semanas, hasta alcanzar una dosis final diaria de 800 mg. *Duración media: 155 días.</p> <p>Período de seguimiento medio: 40.4 (rango 3.4, 91.7) meses</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 26</p> <p>ANÁLISIS UNIVARIANTE</p> <table border="1"> <tr> <td>SG: 43.0 (95 % IC: 29.8-NA)</td> <td>SLP: 9.3 (95 % IC: 5.0-40.4)</td> </tr> </table> <p>ANÁLISIS MULTIVARIANTE (modelo de riesgos proporcionales de Cox)</p> <p>SLP media (R0/R1 vs. R2): 42.3 vs. 6.4 meses. SG media (R2): 29.8 (95% IC: 12.8, 64.9) %SG al 1,2,5 años (CCR vs CAP): 92.3, 30.8 y 23.1 % vs. 92.9, 78.6 y 71.4% %SLP al 1,2,5 años (CCR vs CAP): 23.1, 15.4 y 0% vs. 71.4, 50.0 y 41.7% %SG al 1,2,5 años (R0/R1 vs R2) 100, 69.2 y 61.5% vs. 85.7, 42.9 y 34.3% %SLP al 1,2,5 años (R0/R1 vs R2) 69.2, 53.9 y 30.8% vs. 28.6, 14.3 y 0%</p>	SG: 43.0 (95 % IC: 29.8-NA)	SLP: 9.3 (95 % IC: 5.0-40.4)
SG: 43.0 (95 % IC: 29.8-NA)	SLP: 9.3 (95 % IC: 5.0-40.4)					
<p>Rovers KP, et al. 2019, Abril.(37)</p> 	<p>Ensayo clínico aleatorizado abierto fase II-III multicéntrico, dos brazos 1:1 (CRS+HIPEC+terapia sistémica perioperatoria vs. CRS+HIPEC+vigilancia expectante)</p> <p>N=80</p>	<p>Inclusión: ≥ 18 años, dx histológico de ADK CR (<50% de células en anillo de sello), ECOG <2, CP resecable según TC o LPD, ausencia de otras M1 en los 3m previos al estudio, sin tto sistémico frente al CCR en los 6m previos. Exclusión: CRS+HIPEC previa; enfermedad comórbida intra o extraabdominal; que pueda interferir en el tratamiento o pronóstico de la CP resecable, presencia de condiciones médicas que contraindiquen el empleo de QT: alteraciones de la médula ósea, l. hepática/renal, intolerancia previa documentada a fluoropirimidinas, oxaliplatino o irinotecán; contraindicaciones para CRS+HIPEC</p> <p>Características de los pacientes seleccionados: sexo (H=43, M=37), TP (C. proximal=31, C.Distal=46, recto=2, múltiple=1), histología (Non-Muc.ADK= 74; Muc.ADK= 6), ECOG (0=63,1=16,2=1), T del TP (0-3= 39, 4=40, NE=1); N del TP (N0=29, N1=28, N2=22, NE=1); QTsist previa (No=60, Fluoropirimidina+oxaliplatino= 18; Fluoropirimidina monoterapia=2); CP (sincrónica=45, metacrónica=35), met. determinación del PCI basal (laparoscopia=59, laparotomía=20).</p>	<p>Brazo experimental Neoadyuvancia: + CAPOX-B (3 ciclos), o FOLFIRI-B (4 ciclos), o FOLFOX-B (4 ciclos). CRS+HIPEC si ER. + Adyuvancia: CAPOX (4 ciclos), o Fluoropirimidina (4-6 ciclos), o FOLFOX (6 ciclos).</p> <p>Brazo control CRS+HIPEC</p> <p>Período de seguimiento estimado: 5 años</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 80 (fase II), 358 (fase III).</p> <p>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</p> <p>Resultados pendientes de finalización fase III</p>		

Abreviaturas empleadas. CP: carcinomatosis peritoneal; CCR: cáncer colorrectal; Ap: apendicular; CC: completeness of citoreduction score; PCI: índice de carcinomatosis peritoneal; H: hombre y M: mujer; CRS-HIPEC: cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; QT: quimioterapia; Ady: adyuvante; TP: tumor primario; LPD: laparoscopia diagnóstica; N: muestra poblacional; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza;

 Estudio finalizado;  Estudio en curso.

<p>Dumont F, et al. 2023, Marzo(38)</p> 	<p>Estudio multicéntrico retrospectivo N=227</p>	<p>Inclusión: ≥ 18 años, dx de CP de origen CR de aparición sincrónica, CRS con CC0-1 entre enero de 2007 y diciembre de 2019, al menos 1 ciclo de QT neoadyuvante y un ciclo de QT adyuvante con conocimiento del momento de la administración respecto a la CRS Exclusión: origen Ap, CC2, radioterapia preoperatoria, empleo de HIPEC, sin quimioterapia pre y post operatoria (también falta de datos).</p> <p>Características de los pacientes seleccionados: sexo (H=108, M=119), edad media (58 ± 10.8), TP (C. derecho =35.4 % , C. transversal =3.5%, C. izquierdo =59.3%, recto =1.8%, desconocido 1 paciente), lugar tratamiento (79.3% en un centro en Lyon, 21.7% en otros 8 centros).</p>	<p>Neoadyuvancia: Fluoropirimidina monoterapia (n=2) FOLFIRI/FOLFOX (n=90) FOLFIRI/FOLFOX+Ag.biol. (n=125) FOLFIRINOX+Ag.biol. (n=10)</p> <p>Adyuvancia: Fluoropirimidina monoterapia (n=15) FOLFIRI/FOLFOX (n=152) FOLFIRI/FOLFOX+Ag.biol. (n=46) FOLFIRINOX+Ag.biol. (n=7)</p> <p>Periodo de seguimiento medio: 45.7 meses</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 227</p> <p>ANÁLISIS UNIVARIANTE</p> <table border="1"> <tr> <td>SG: 47.6 meses</td> <td>SLP: 9.3 meses</td> </tr> <tr> <td>HR: 0.44, 95% IC: 0.29-0.68, p=0.0001</td> <td>HR: 0.70, 95% IC: 0.49-0.99, p=0.042</td> </tr> </table> <p>Estadio N2 primario, agente biológico neoadyuvante, neoadyuvante bevacizumab, prel > 42 días, PCI alto, no HIPEC y bajo n° de ciclos adyuvantes → disminución significativa SLP</p> <p>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</p> <p>No HIPEC, PCI alto, agente biológico adyuvante y estadio N2 primario → disminución significativa SLP Edad, T4 primario, estadio N2 primario, PCI alto, agente biológico adyuvante y prel > 42 días → disminución significativa SG.</p>	SG: 47.6 meses	SLP: 9.3 meses	HR: 0.44, 95% IC: 0.29-0.68, p=0.0001	HR: 0.70, 95% IC: 0.49-0.99, p=0.042
SG: 47.6 meses	SLP: 9.3 meses							
HR: 0.44, 95% IC: 0.29-0.68, p=0.0001	HR: 0.70, 95% IC: 0.49-0.99, p=0.042							
<p>Ceelen W, et al. 2014, Septiembre.(39)</p> 	<p>Estudio de cohortes prospectivo N=116</p>	<p>Inclusión: ≥ 18 años, dx histológico de CCR no Ap, ECOG <2, CP resecable según TC o LPD. Exclusión: NE</p> <p>Características de los pacientes seleccionados: edad media: 60.2 ± 10.3; sexo (H=83, M=83), TP (colon derecho=62, colon izq=80, Ap=14, recto=10), presentación CP (sincrónica=69, metacrónica=97).</p>	<p>Neoadyuvancia (37%) FOLFOX/FOLFIRI: 35, 21% (n=116) FOLFIRI+Bevacizumab: 26, 16% (n=116) Ninguna: 105, 63% (n=116). + CRS+HIPEC</p> <p>Adyuvancia: NE</p> <p>Periodo de seguimiento medio: 18 meses</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 116</p> <p>ANÁLISIS UNIVARIANTE (log-rank test)</p> <p>SG: 27.0 (95% IC: 20.8-33.2) meses</p> <p>Administración bevacizumab, extensión enfermedad, CC score, quimioterapia adyuvante → significativamente asociado con SG.</p> <p>ANÁLISIS MULTIVARIANTE (modelo de riesgos proporcionales de Cox)</p> <p>Neoadyuvancia + bevacizumab (HR: 0.31, 95% IC: 0.12-0.83), citoreducción completa (HR: 0.29, 95% IC: 0.15-0.58), → significativamente asociado con SG.</p> <p>Adyuvancia (HR: 0.69, 95% IC: 0.45-1.07) → asociado con SG pero no significativamente al nivel del 5%.</p>				
<p>Van Eden WJ, et al. 2017, Mayo (40)</p> 	<p>Estudio de cohortes retrospectivo N=280</p>	<p>Inclusión: ≥ 18 años, dx histológico o por TAC de CP de origen CCR, tratamiento con CRS+HIPEC entre enero 2004-junio 2015. Exclusión: pseudomixoma peritoneal, ausencia de determinación de la afectación ganglionar del tumor primario, recurrencia post-CRS+HIPEC, resección >R2. Características de los pacientes seleccionados: NE.</p>	<p>Grupo A (n=78): QT neoadyuvante+ CRS+HIPEC (esquema NE)</p> <p>Grupo B (n=169): CRS+HIPEC + QT adyuvante</p> <p>Grupo C (n=33): sólo CRS+HIPEC (+antecedente de qt previa a dx de CP).</p>	<p>ANÁLISIS UNIVARIANTE (log-rank test)</p> <p>SG:</p> <p>Grupo A: 36.9 (rango intercuartílico 20.6-79.7) meses Grupo B: 43.1 (rango intercuartílico 25.7-95.9) meses Grupo C: 34.0 (rango intercuartílico 20.0-53.7) meses</p>				

Abreviaturas empleadas. CP: carcinomatosis peritoneal; CCR: cáncer colorrectal; Ap: apendicular; CC: completeness of citoreduction score; PCI: índice de carcinomatosis peritoneal; H: hombre y M: mujer; CRS-HIPEC: cirugía citoreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; QT: quimioterapia; Ady: adyuvante; TP: tumor primario; LPD: laparoscopia diagnóstica; N: muestra poblacional; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza

 Estudio finalizado;  Estudio en curso.

<p>Cashin PH, et al. 2023, Enero.(41)</p> 	<p>Estudio de cohortes retrospectivo 2 PSM N=2093</p>	<p>Inclusión: dx de CP de origen colorectal, CRS+HIPEC, con PCI, CC-score y régimen de HIPEC recibido conocidos. Exclusión: <i>NE</i></p> <p>Características de los pacientes seleccionados: cohorte de la neoadyuvancia (sexo masculino 45%, edad media 56, coexistencia de metástasis hepáticas 13%, ganglios positivos en 73%, CP metacrónica 50% y sincrónica 46%,PCI medio 10.1, CC-0 93%, CC-1 5%, CC-2 1%, CC-3 0.9%; HIPEC con mitomicina 41%, con cisplatino/irinotecán 0.9%, oxaliplatino+irinotecán 59%; tumor primario, colon 82%, recto 8%; Clavien-dindo 3 o + en 33%). Cohorte de la adyuvancia (sexo masculino 45%, edad media 57, coexistencia de metástasis hepáticas 12%, ganglios positivos en 73%, CP metacrónica 51% y sincrónica 49%,PCI medio 9.6, CC-0 94%, CC-1 5%, CC-2 0.9%, CC-3 0%; HIPEC con mitomicina 34%, con cisplatino/irinotecán 0.9%, oxaliplatino+irinotecán 65%; tumor primario, colon 91%, recto 8%; Clavien-dindo 3 o + en 37%).</p>	<p>Neoadyuvancia (n=1613) Régimen no especificado + CRS+HIPEC + CRS+HIPEC + Adyuvancia (n=1176) Régimen no especificado</p> <p>Período de seguimiento medio: seguimiento de registros entre el 1 de enero de 1991 al 1 de diciembre de 2018.</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 1613 (evaluación neoadyuvancia) y 1176 (evaluación adyuvancia)</p> <p>ANÁLISIS UNIVARIANTE (log-rank test)</p> <p>SG:</p> <table border="0"> <tr> <td>No neoadyuvancia vs neoadyuvancia 37.0 (95% IC: 32.6-42.7) vs 34.7 (95% IC: 31.2-38.8, HR 1.08, 95% IC: 0.88-1.32, p=0.46) meses</td> <td>No adyuvancia vs adyuvancia 37.0 (95% IC: 32.9-41.8) vs 45.7 (95% IC: 38.8-56.2, HR 0.79, 95% IC: 0.64-0.97, p=0.022) meses</td> </tr> </table> <p>ANÁLISIS MULTIVARIANTE (modelo de riesgos proporcionales de Cox)</p> <p>HR:</p> <table border="0"> <tr> <td>Terapia neoadyuvante HR: 1.08, 95% IC: 0.92-1.26, p=0.37</td> <td>Terapia adyuvante HR: 0.86, 95% IC: 0.72-1.03, p=0.095</td> </tr> </table>	No neoadyuvancia vs neoadyuvancia 37.0 (95% IC: 32.6-42.7) vs 34.7 (95% IC: 31.2-38.8, HR 1.08, 95% IC: 0.88-1.32, p=0.46) meses	No adyuvancia vs adyuvancia 37.0 (95% IC: 32.9-41.8) vs 45.7 (95% IC: 38.8-56.2, HR 0.79, 95% IC: 0.64-0.97, p=0.022) meses	Terapia neoadyuvante HR: 1.08, 95% IC: 0.92-1.26, p=0.37	Terapia adyuvante HR: 0.86, 95% IC: 0.72-1.03, p=0.095
No neoadyuvancia vs neoadyuvancia 37.0 (95% IC: 32.6-42.7) vs 34.7 (95% IC: 31.2-38.8, HR 1.08, 95% IC: 0.88-1.32, p=0.46) meses	No adyuvancia vs adyuvancia 37.0 (95% IC: 32.9-41.8) vs 45.7 (95% IC: 38.8-56.2, HR 0.79, 95% IC: 0.64-0.97, p=0.022) meses							
Terapia neoadyuvante HR: 1.08, 95% IC: 0.92-1.26, p=0.37	Terapia adyuvante HR: 0.86, 95% IC: 0.72-1.03, p=0.095							
<p>Rovers KP, et al. 2020, Agosto.(42)</p> 	<p>Estudio de cohortes prospectivo N=393</p>	<p>Inclusión: pacientes vivos 3 meses después de la CRS-HIPEC inicial para un adenocarcinoma colorrectal no apendicular con metástasis peritoneales sincrónicas aisladas (probadas histológicamente) y con fechas de tratamiento conocidas. Exclusión: tumor apendicular primario, localización del tumor primario desconocida, metástasis concomitante extraperitoneal, participación en CAIRO6, terapia sistémica o radioterapia antes CRS-HIPEC, fecha desconocida CRS-HIPEC o de inicio de quimioterapia adyuvante sistémica.</p> <p>Características de los pacientes seleccionados: edad media: 61 ± 10 (H=181, M=212)</p>	<p>172 pacientes (44%) → quimioterapia sistémica adyuvante</p> <p>Período de seguimiento medio: 25.9 meses</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 393</p> <p><i>Modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por desequilibrio de residuos</i></p> <p>SG:</p> <table border="0"> <tr> <td>Adyuvancia sistémica 39.2 (RI: 21.1-111.1) meses</td> <td>Vigilancia activa 24.8 (RI: 15.0-58.4) meses</td> </tr> </table> <p>HR: ajustado a variables con diferencia estandarizada > 0.10 o < -0.10 0.66, 95% CI: 0.49-0.88, P = 0.006 Se mantuvo consistente tras excluir pacientes muertos 6 meses postoperatorio y tras ajustar por mayor morbilidad postoperatoria.</p>	Adyuvancia sistémica 39.2 (RI: 21.1-111.1) meses	Vigilancia activa 24.8 (RI: 15.0-58.4) meses		
Adyuvancia sistémica 39.2 (RI: 21.1-111.1) meses	Vigilancia activa 24.8 (RI: 15.0-58.4) meses							
<p>Glockzin G, et al. 2018, Julio. (43)</p> 	<p>Ensayo clínico aleatorizado prospectivo en fase II N=26</p>	<p>Inclusión: ≥ 18 años, con dx histológico de CP de origen colorrectal o apendicular. Exclusión: <i>NE</i>.</p> <p>Características de los pacientes seleccionados: <i>NE</i></p>	<p>Neoadyuvancia (n=25) 6 ciclos FOLFOX+cetuximab: 48% (n=12) FOLFIRI+cetuximab: 44% (n=11) XELIRI+cetuximab: 4% (n=1).</p> <p>CRS+HIPEC (n=14) + Adyuvancia (n=14) 6 ciclos FOLFOX+cetuximab: 53.9% (n=7) FOLFIRI+cetuximab: 46.2% (n=6)</p> <p>Período de seguimiento medio: 8.1 meses (rango 1.4 a 44 meses)</p>	<p>Número de pacientes evaluables= 14</p> <p>ANÁLISIS UNIVARIANTE (log-rank test)</p> <p>SLP : 14.9 meses (IC 90%, 10-15)</p>				

Abreviaturas empleadas. CP: carcinomatosis peritoneal; CCR: cáncer colorrectal; Ap: apendicular; CC: completeness of citoreduction score; PCI: índice de carcinomatosis peritoneal; H: hombre y M: mujer; CRS-HIPEC: cirugía citorrreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; QT: quimioterapia; Ady: adyuvante; TP: tumor primario; LPD: laparoscopia diagnóstica; N: muestra poblacional; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza;

 Estudio finalizado;  Estudio en curso.

4. Discusión

El cáncer de colon representa la tercera neoplasia más prevalente en España. A pesar de los importantes avances terapéuticos en los últimos, los resultados en cuanto a las perspectivas de supervivencia todavía están lejos de ser completamente satisfactorios. Entre otras razones, por la inexistencia de evidencia sólida en el manejo de los estadios más avanzados.

La carcinomatosis peritoneal es la segunda forma más frecuente de metástasis del cáncer colorrectal. La creciente aceptación de la cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, respaldada por varios metaanálisis, la ha convertido en el tratamiento estándar de esta entidad.

Asimismo, un recientemente publicado ensayo clínico aleatorizado español, ha demostrado el potencial beneficio de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en pacientes con CCR localmente avanzado (categoría T4), como estrategia preventiva al desarrollo metacrónico de metástasis peritoneales. (44)

Por más que se considere potencialmente curable, la CRS+HIPEC siempre ha de ir asociada a un tratamiento sistémico, ya sea en un entorno neoadyuvante, en un entorno adyuvante o en una combinación de ambos.

A pesar de que, en la estrategia terapéutica de los tumores colorrectales reseccables, la quimioterapia perioperatoria represente uno de los pilares fundamentales de tratamiento, su indicación en el manejo de la carcinomatosis peritoneal es controvertida.

A día de hoy, no hay ensayos aleatorios en fase tres publicados que aporten conclusiones congruentes para guiar la toma de decisiones; sólo uno está actualmente reclutando pacientes (CAIRO 6). (37)

Varias series de casos han demostrado en análisis multivariantes que la terapia adyuvante puede tener un efecto positivo. El beneficio de la terapia neoadyuvante se considera más controvertido.

A través de esta revisión bibliográfica, se han investigado ocho artículos sobre estudios relacionados con la quimioterapia perioperatoria, de los cuales tres son ensayos clínicos en fase dos y el resto estudios observacionales.

Existe una comprensión cada vez mayor de que tanto la indicación como el tipo de tratamiento sistémico en los pacientes con CCR, no deben basarse exclusivamente en los parámetros clínicos tradicionales, como el estadio tumoral inicial. Tener en cuenta otros factores más específicos como el estado mutacional de este, la inestabilidad del microsatélites, la localización del tumor, la edad y el sexo del paciente, podrían ser la

clave para establecer estrategias terapéuticas dirigidas en la carcinomatosis peritoneal. (45)

a. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA ADYUVANTE

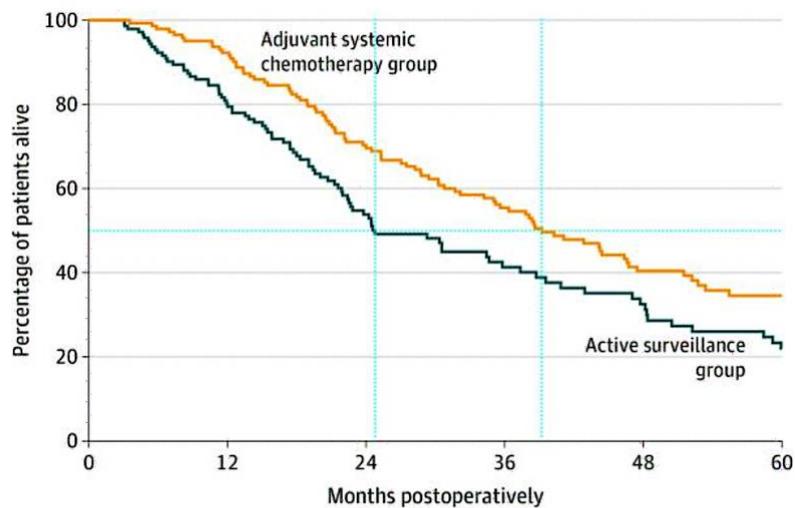
Entre las primeras series y análisis retrospectivos que se fueron publicando para demostrar la utilidad de la CRS+HIPEC en la CP colorrectal, ya se hacía alusión al posible beneficio del empleo de quimioterapia sistémica adyuvante. Verwaal *et. al* aleatorizaron a 105 pacientes a terapia sistémica estándar con o sin cirugía paliativa, frente a la CRS+HIPEC con mitomicina C, con la administración posterior de 5-FU/leuovorina. (46)

La supervivencia global fue de 12.6 meses en el brazo estándar frente a 22.3 meses en el brazo experimental ($p = 0,032$). Sin embargo, la morbilidad relacionada con el tratamiento fue alta y la mortalidad fue del 8% en el grupo de CRS+HIPEC+quimioterapia adyuvante. El ensayo se realizó sin oxaliplatino, irinotecán o terapia molecular dirigida, a lo que posteriormente se ha argumentado que los resultados podrían haber sido mejor si se hubieran utilizado estos agentes. (47)

En un estudio de cohortes realizado en Holanda se compararon los datos registrados hasta enero de 2019 de 393 pacientes con carcinomatosis peritoneal sincrónica de origen colorrectal tratados con CRS+HIPEC; 172 de los cuales recibirían quimioterapia adyuvante. El objetivo principal de este fue establecer una asociación entre el tratamiento con quimioterapia adyuvante sistémica y la supervivencia global en este perfil de pacientes. (48)

El esquema quimioterápico empleado se decidió siguiendo las recomendaciones, entonces actualizadas de la ESMO acerca del manejo del CCR metastásico: fluoropirimidina en monoterapia, o fluoropirimidina con oxaliplatino (CAPOX o FOLFOX). En el grupo de vigilancia activa, se consideraron también aquellos que habían recibido algún esquema de quimioterapia sistémica más allá de tres meses respecto el tratamiento quirúrgico; considerando dicho manejo de finalidad paliativa y no como adyuvancia.

Los resultados revelaron que después de la CRS+HIPEC, el tratamiento con quimioterapia sistémica adyuvante se relacionaba con una mediana de supervivencia global superior en comparación con la vigilancia activa (39.2 vs. 24.8 meses; *HR ajustado 0,66; IC 95 %, 0,49–0,88; $p = 0,006$*). (48)



No. at risk						
Adjuvant systemic chemotherapy group						
	142	132	99	72	43	26
Active surveillance group						
	142	111	60	35	26	17
No. censored						
Adjuvant systemic chemotherapy group						
	0	0	2	9	22	33
Active surveillance group						
	0	4	23	36	38	39

Gráfico lineal que representa la supervivencia global de la cohorte que había recibido quimioterapia sistémica adyuvante vs. la vigilancia expectante. (48)

Como en cualquier estudio de cohortes observacional, los resultados de supervivencia podrían haberse visto afectados por un sesgo de selección. Es por ello, que se concluye la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que aborden esta cuestión, aunque los resultados reportados sean extrapolables para la toma de decisiones clínicas en el manejo de este grupo de paciente.

El *Dutch Peritoneal Oncology Group* diseñó el ensayo aleatorizado multicéntrico CAIRO6, actualmente en curso, para evaluar las ventajas de la intención de tratar a pacientes con metástasis peritoneales de origen colorrectal, a través de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante a la CRS-HIPEC (grupo B), en comparación con la CRS-HIPEC sin terapia sistémica (grupo A). (37)

Este ensayo se subdivide en un estudio de fase II y un estudio de fase III. El objetivo principal del ensayo de fase III, que actualmente está reclutando pacientes, es aleatorizar a 358 pacientes para la determinación de la supervivencia global a 3 años, con la hipótesis de un aumento superior al 15% en la SG en el grupo B, en comparación con el grupo A. Debido a la ausencia de datos prospectivos sobre la viabilidad y la seguridad de la terapia sistémica perioperatoria para la CP resecable, los investigadores acordaron un

tamaño de muestra determinado a priori de 80 pacientes para el presente ensayo de fase II, como un número suficiente para evaluar los resultados primarios del mismo y sus correspondientes criterios de detención preespecificados.

Los pacientes con CP colorrectal sincrónica o metacrónica y resecable, fueron aleatorizados (1:1). En el grupo B, el tratamiento sistémico neoadyuvante comprende cuatro ciclos de capecitabina con oxaliplatino (CAPOX) o seis ciclos de 5-fluorouracilo/leucovorina con oxaliplatino (FOLFOX) o seis ciclos de 5-fluorouracilo/leucovorina con irinotecán (FOLFIRI). En el entorno adyuvante, se administran otros 4-6 ciclos de terapia sistémica (sin bevacizumab) si los pacientes se consideraban candidatos.

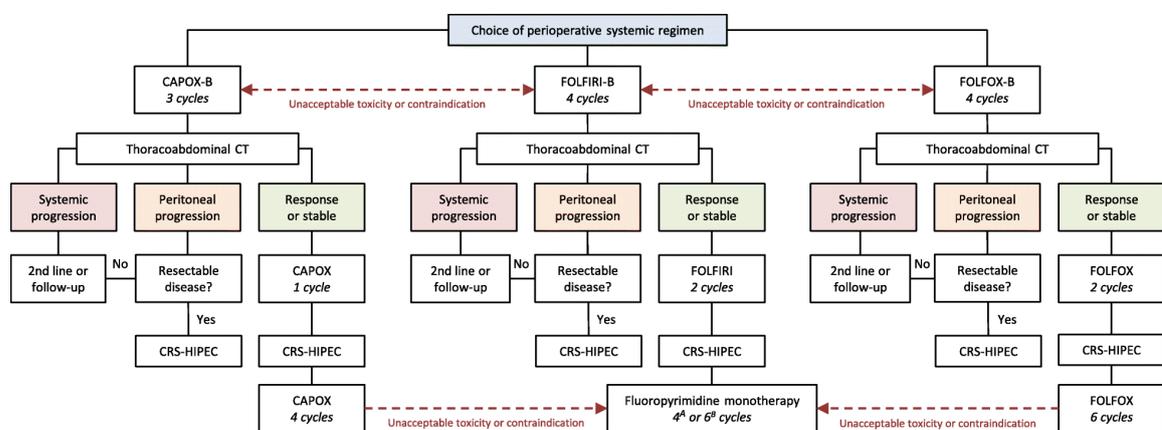


Diagrama de flujo general de las características de tratamiento del estudio CAIRO6. (37)

Los resultados mostraron que el grupo de quimioterapia en mantenimiento tuvo una supervivencia libre de progresión significativamente más larga en comparación con el grupo de terapia convencional. Además, el estudio también encontró que la calidad de vida de los pacientes en el grupo de quimioterapia adyuvante se mantuvo estable durante un período más largo en comparación con el grupo de terapia convencional.

Empleando la determinación del PCI radiológico post-neoadyuvancia, de 32 pacientes evaluables, uno (3%) tuvo una respuesta completa, 8 (25%) tuvieron una respuesta parcial, 23 (72%) presentaron enfermedad estable y 2 (6%) tuvieron una enfermedad progresiva. Por lo tanto, la tasa de respuesta radiológica objetiva de la CP al tratamiento neoadyuvante fue del 28 % (9 de 32 pacientes evaluables).(37)

Por otro lado, la proporción de pacientes con morbilidad postoperatoria de grado 3 o superior, según la clasificación Clavien-Dindo, no difirió significativamente entre los brazos del ensayo (experimental: 8 de 37 pacientes [22%]; control: 14 de 42 pacientes [33%]; relación de riesgo, 0,65; IC del 95%, 0,31-1,37). (37)

Entre las limitaciones de este ensayo de cara a la finalización de la fase III, permitir tres regímenes sistémicos perioperatorios diferentes puede considerarse una oportunidad perdida para estandarizar un régimen perioperatorio a la larga. En cualquier caso, el enfoque de fase II-III permite un seguimiento adecuado de la viabilidad y la seguridad de la terapia sistémica perioperatoria en este entorno.

Por lo tanto, todos los estudios incluidos en los que se alude al empleo de quimioterapia sistémica adyuvante demuestran un aumento en la supervivencia global respecto a la vigilancia expectante. A pesar de la limitación en la evidencia de los estudios observacionales profundizados en esta revisión, los resultados de la fase III del ensayo aleatorizado CAIRO6 parecen prometedores.

b. QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA NEOADYUVANTE

Diferentes cuestiones teóricas podrían apoyar la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con CP colorrectal potencialmente resecable.

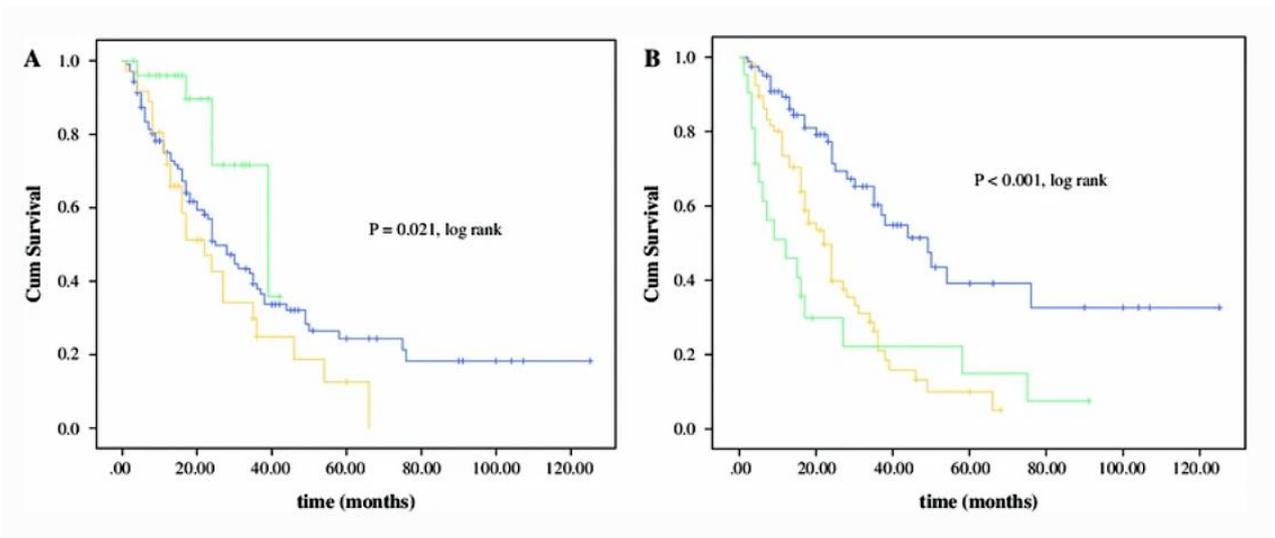
La terapia neoadyuvante permite de alguna manera sondear el comportamiento biológico, incluida la sensibilidad a la quimioterapia, de la enfermedad y evitar una cirugía inútil en pacientes con propagación sistémica de rápido desarrollo. Por otro lado, en pacientes con una carga tumoral extensa, su empleo puede resultar en una reducción del tamaño del tumor y una cirugía menos extensa.

Passot *et al.* informaron de la influencia pronóstica positiva significativa ($p=0.042$) de la quimioterapia neoadyuvante en el análisis univariable, pero no en el multivariable, de los 90 pacientes con CP que recibieron este tratamiento previo a la CRS+HIPEC. (49)

En 2014, Ceelen *et al* publicaron su experiencia usando regímenes neoadyuvantes de bevacizumab, y además de objetivar una reducción de la morbilidad postoperatoria, también informaron de un efecto beneficioso sobre la supervivencia global.

Entre octubre de 2002 y mayo de 2012, 166 pacientes fueron tratados con CRS y HIPEC. La quimioterapia neoadyuvante, siguiendo los esquemas FOLFOX o FOLFIRI se había administrado al 21 % y, asociada con bevacizumab al 16 % de los pacientes. La mortalidad postoperatoria y la mayor morbilidad fueron del 2,4 y el 35 %, respectivamente. (39)

Después de una mediana de seguimiento de 18 meses, la SG fue de 27 meses (intervalo de confianza del 95 % 20.8-33.2). En el análisis univariable, la SG se asoció la quimioterapia neoadyuvante con bevacizumab ($P = 0,021$) y la compleción de la citorreducción (CC) ($P < 0,001$), pero no con la localización del tumor primario. En el modelo de riesgos proporcionales de Cox, los predictores independientes de SG fueron la CC (relación de riesgo 0,29, $P < 0,001$) y terapia neoadyuvante que contiene bevacizumab (relación de riesgo 0,31, $P = 0,019$). (39)



- A) Representación gráfica lineal de la comparación de supervivencia global según la terapia neoadyuvante recibida (curva azul: ninguna, curva amarilla: quimioterapia sin bevacizumab, curva verde: quimioterapia con bevacizumab). (39)
- B) Representación gráfica lineal de la comparación de supervivencia global según el índice CC tras la citoreducción (curva azul CC-0, curva amarilla CC-1, y curva verde CC-2). (39)

A pesar de las limitaciones inherentes que se aplican a cualquier estudio no aleatorizado, los hallazgos mencionados son sustanciales. Se sabe que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está implicado en pasos de la cascada metastásica peritoneal, incluida la transición epitelial a mesenquimal, la degradación de la matriz submesotelial y la formación de ascitis; por lo que el empleo de un anti-VEGF en el contexto perioperatorio de las metástasis peritoneales puede resultar potencialmente beneficioso.

Publicaciones recientes no describen complicaciones postoperatorias importantes relacionadas con el uso de bevacizumab en el protocolo neoadyuvante, pero no hay más estudios específicamente sobre su empleo en el CCR.

Ambos Waite *et al.* y Rovers *et al.*, (50,51) en sus revisiones sistemáticas publicadas en 2017, concluyeron que la evidencia disponible sobre el valor de la terapia sistémica neoadyuvante como parte del tratamiento de la metástasis peritoneales de origen colorrectal, era escasa y se necesitaban datos de alta calidad para investigar sobre ello.

Tras la publicación de estas dos revisiones sistemáticas, se publica el estudio multicéntrico COMBATAC. En este ensayo abierto en fase II de un único brazo, se incluyeron pacientes con CP colorrectal o apendicular. 25 pacientes fueron tratados con

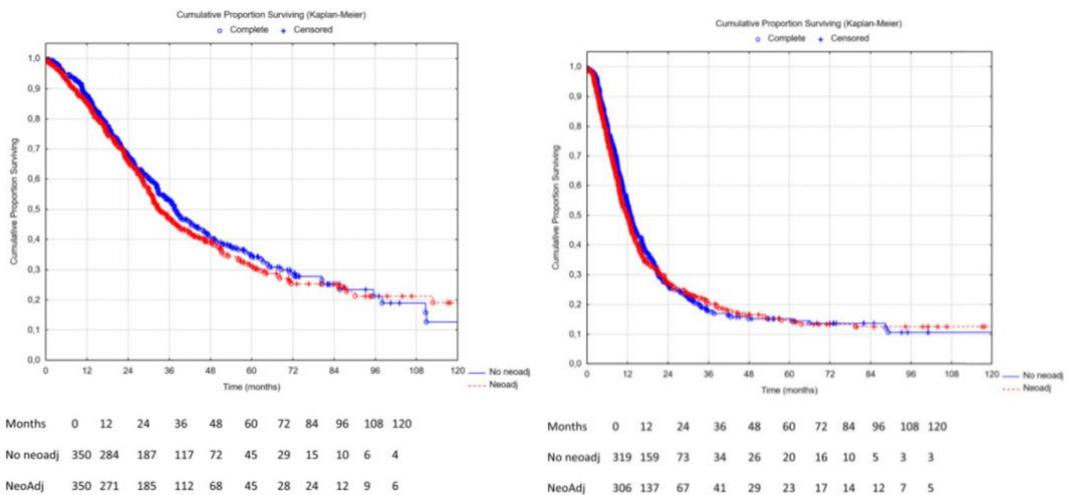
terapia sistémica neoadyuvante, seis ciclos de FOLFOX/FOLFIRI/CAPE-IRI con cetuximab, seguida de CRS-HIPEC y terapia sistémica adyuvante, con otros seis ciclos del mismo esquema quimioterápico. (43)

A pesar de su finalización temprana, los resultados de este estudio son interesantes, pues ha sido el primero en proporcionar información sobre el tratamiento neoadyuvante de pacientes con CP colorrectal en un entorno con intención de tratar. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14.9 meses (IC 90%, 10-15), y con ello ligeramente superior a los menos de 10 meses de SLP estimados en pacientes tratados sólo con quimioterapia sistémica. (43)

En la conferencia internacional bienal "*International Congress of Peritoneal Surface Malignancies*" 2018, se había formado un grupo de colaboración para estudiar el efecto de varios regímenes de HIPEC. Utilizando esta gran cohorte global, un análisis de propensiones estableció el objetivo de evaluar la eficacia de la quimioterapia sistémica perioperatoria en forma de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante a la CRS+HIPEC, que se evaluarían por separado.

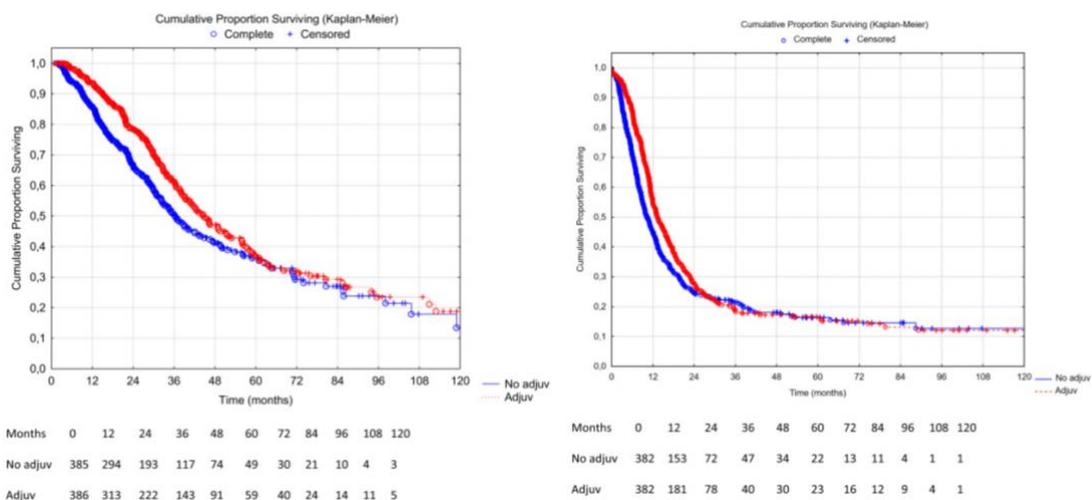
Los criterios de valoración principales fueron la supervivencia general y la supervivencia libre de recurrencia. La cohorte de evaluación de la terapia sistémica neoadyuvante estaba compuesta por 1613 pacientes, de los cuales por puntuación de propensión 708 fueron evaluables (354 recibieron neoadyuvancia, y 354 no). La cohorte de la adyuvancia se evaluó de la misma manera: de 1176 pacientes, por puntuación de propensión 778 fueron evaluables (con 389 en cada brazo). (41)

La mediana de supervivencia global en la cohorte de pacientes que no recibieron terapia neoadyuvante frente a los que sí, fue de 37.0 meses (IC del 95%: 32,2–42,7), frente a 34.7 meses (IC del 95% de 31,2–38,8). Asimismo, la mediana de supervivencia libre de recurrencia (SLR) fue de 12.6 meses (IC del 95%: 11-21,1) frente a 12,3 meses (IC del 95%: 10,9-13,6). (41)



1. Comparación de la SG de las cohortes Qt neoadyuvante Vs. No Qt neoadyuvante.
2. Comparación de la SLR de las cohortes Qt neoadyuvante Vs. No Qt neoadyuvante. (41)

La mediana de SG para los pacientes de la cohorte que no recibió terapia adyuvante frente a los que sí fue de 37.0 meses (IC del 95% 32,9-41,10), frente a 4.7 meses (IC del 95%: 38,8–56,2). La mediana de SLR fue de 11.1 meses (IC del 95%: 10,2–12,5), frente a 12.7 meses (IC del 95%: 11,6-14,7). (41)



1. Comparación de la SG de las cohortes Qt adyuvante Vs. No Qt adyuvante
2. Comparación de la SLR de las cohortes Qt adyuvante Vs. No Qt adyuvante (41)

Se puede establecer, por lo tanto, que se objetivó una ausencia de beneficio en el empleo de Qt neoadyuvante; pero sí se concluyó una asociación positiva entre la SG y SLR, y la administración de adyuvancia tras la CRS+HIPEC respecto a la vigilancia expectante. No

obstante, han de considerarse ciertas limitaciones en el estudio: no se detallan los esquemas quimioterápicos empleado ni los ciclos administrados (es probable que existan diferencias sustanciales entre las indicaciones de cada centro); y la evaluación de la terapia neoadyuvante se llevó cabo sobre una cohorte retrospectiva, lo que da pie a un sesgo de selección. (41)

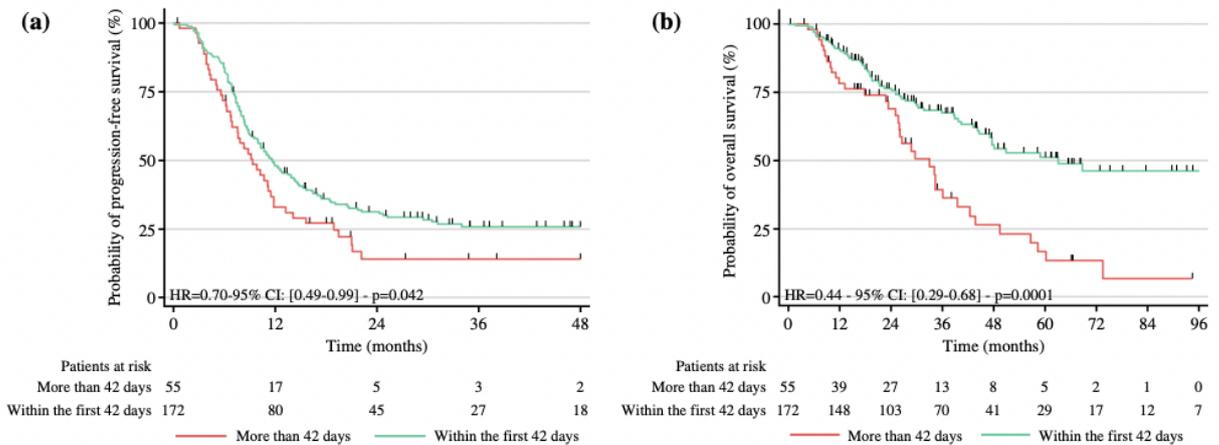
Por la contra, una revisión sistemática publicada en 2017 parece tener una opinión más positiva sobre el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante en la SG. El pequeño número muestral de los estudios incluidos en esta, imposibilitan la especificación de conclusiones firmes. (51)

Con la actual experiencia, no se pueden atribuir beneficios de supervivencia a la administración de quimioterapia neoadyuvante para la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. La neoadyuvancia sólo ha mostrado una mejora de la supervivencia en el análisis univariable de algunas publicaciones. Los análisis multivariable sugieren en general, una peor mediana de supervivencia cuando se utiliza quimioterapia neoadyuvante. (52,53)

c. INTERVALO DE TIEMPO EN LA ADMINISTRACIÓN

En marzo de este mismo año, se publica el primer estudio en investigar si los intervalos de tiempo, por un lado, entre la administración de la quimioterapia neoadyuvante y la realización de la cirugía de citorreducción, y, por otra parte, respecto a la administración de la quimioterapia adyuvante, tienen algún impacto pronóstico en los pacientes con metástasis peritoneales por CCR.

En la cohorte seleccionada de 227 pacientes, la mediana de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión fue de 47.6 y 10.9 meses respectivamente. En el análisis multivariable, la edad, el uso de agentes biológicos, un alto PCI, la estadificación primaria T4 o N2 y el retraso en la cirugía de más de 42 días (mediana de SG 63 frente a 32,9 meses; $p = 0,032$) se asociaron significativamente con una peor SG. (38)



Representación lineal de la SLP (a) y SG (b) entre pacientes con un intervalo entre la neoadyuvancia y la cirugía inferior o superior a 42 días. (38)

Encontrar un punto de corte en el intervalo de tiempo entre la terapia sistémica neoadyuvante y la cirugía es coherente con conceptos basados en la fisiología de la carcinogénesis: cuanto más pequeño es el tumor, superior es la fracción de células neoplásicas en fase de crecimiento. Los pequeños focos de carcinomatosis tenderán a crecer rápidamente con el tiempo, siguiendo una cinética exponencial.

Múltiples factores pueden influir en los intervalos de tiempo del tratamiento, como la aparición de eventos adversos secundarios a la terapia sistémica o las complicaciones postoperatorias.

Precisamente la pandemia del COVID-19, que provocó importantes alteraciones en la gestión de los sistemas de salud, asoció significativos retrasos en la cirugía oncológica programada. Entre los pacientes sometidos a CRS, la tasa de cuidados perioperatorios intensivos se vio afectada en competencia con los pacientes con infecciones graves por COVID-19, así como por la escasez de recursos. El impacto pronóstico en pacientes con CCR avanzado fue considerable. (54)

En conclusión, en caso de establecer la indicación de quimioterapia neoadyuvante ante un paciente con CP colorrectal, no ha de retrasarse la realización de la cirugía citorrreductora más allá de unos cuarenta días después. Al igual que en el manejo de otras entidades oncológicas, entendiendo la carcinogénesis como un proceso dinámico, el cumplimiento de los intervalos de tiempo de las diferentes estrategias terapéuticas tiene un impacto directo sobre el pronóstico del paciente.

5. Conclusión

En conclusión, la ausencia de evidencia sólida sobre el papel de la quimioterapia sistémica perioperatoria en la CP colorrectal dificulta el desarrollo de recomendaciones estandarizadas.

Respecto a la quimioterapia sistémica adyuvante, el análisis estadístico de todos los estudios observacionales sobre los que se ha basado esta revisión sistemática revela un impacto en la supervivencia global en comparación con la vigilancia activa. Es por ello por lo que se puede concluir la existencia de un potencial beneficio de la misma en el pronóstico de pacientes con CP sometidos a CRS-HIPEC.

Referente a la quimioterapia sistémica neoadyuvante, el beneficio parece no estar tan claro. A pesar de objetivarse un aumento de la supervivencia global en el análisis multivariable de dos de los estudios revisados, las tasas de morbilidad relacionadas con su toxicidad podrían interferir en la indicación de la cirugía de citorreducción posterior.

No obstante, la heterogeneidad de los estudios en los cuales se ha profundizado aporta dificultades para determinar si existe alguna relación estadísticamente significativa en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y calidad de vida en estos pacientes. Las variaciones en los regímenes de quimioterapia, la inclusión de neoplasias de diferente localización y el empleo de terapias biológicas dentro de algunos grupos de estudio, son algunos de los factores limitantes.

Se necesita un ensayo controlado multicéntrico y aleatorizado en fase tres, que aborde completamente esta área.

6. Referencias bibliográficas

1. Siegel RL MKFHJ. Cancer statistics, 2022.
2. Sobotta. Atlas de anatomía humana. Vol. 2, Órganos internos / Sabotta; Friedrich Paulsen y Jens Waschke.
3. Richard L. Drake & A. Wayne Vogl & Adam M.W. Mitchell. Gray. Atlas de Anatomía.
4. Yonemura Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Tukiyaama G, Liu Y, Wakama S, et al. The Development of Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer and Rationale of Treatment According to the Mechanism. J Clin Med [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Apr 21];11(2). Available from: /pmc/articles/PMC8781335/
5. Pannu HK, Oliphant M. The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts. Abdom Imaging [Internet]. 2015 Oct 29 [cited 2023 Apr 21];40(7):2710. Available from: /pmc/articles/PMC4584112/
6. Mendoza Corredor DLA, PBDMJ, CGDM, BGDM, DGDFE. Anatomía y patología peritoneal. Importancia de la dinámica del líquido peritoneal en la distribución y diseminación de la enfermedad. . Seram, 1. 2022;
7. American Cancer Society .
8. Instituto Nacional de Estadística.
9. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Dec 1;16(12):713–32.
10. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. JAMA. 2009 Aug 12;302(6):649–58.
11. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990 Jun 1;61(5):759–67.
12. Bien SA, Su YR, Conti D V., Harrison TA, Qu C, Guo X, et al. Genetic variant predictors of gene expression provide new insight into risk of colorectal cancer. Hum Genet. 2019 Apr 1;138(4):307–26.
13. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. COLORECTAL CANCER. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2023 Apr 21];1:15065. Available from: /pmc/articles/PMC4874655/
14. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013;24(SUPPL.6).
15. Salces I, Vegh I, Rodríguez-Muñoz S, Colina F, Pérez A, Soto S, et al. Detección de CA-19.9 citosólico en adenomas colorrectales: Utilidad en el diagnóstico de la displasia. Revista Española de Enfermedades Digestivas [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 21];96(4):246–54. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082004000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
16. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin. 2018 Jul;68(4):250–81.
17. Keys MT, Serra-Burriel M, Martínez-Lizaga N, Pellisé M, Balaguer F, Sánchez A, et al. Population-based organized screening by faecal immunochemical testing and colorectal cancer mortality: a natural experiment. Int J Epidemiol [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2023

- Apr 21];50(1):143–55. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/50/1/143/5992319>
18. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1.
 19. [Table], Table 4. Definitions of TNM Stages IIIA, IIIB, and IIICa - PDQ Cancer Information Summaries - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65858/table/CDR0000062687__580/
 20. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467–80.
 21. Di B, Li Y, Wei K, Xiao X, Shi J, Zhang Y, et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a meta-analysis of 5-year follow-up outcomes. *Surg Oncol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 May 5];22(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643698/>
 22. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Apr 21];5(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7082344/](https://pmc/articles/PMC7082344/)
 23. Demisse R, Damle N, Kim E, Gong J, Fakih M, Eng C, et al. Neoadjuvant Immunotherapy-Based Systemic Treatment in MMR-Deficient or MSI-High Rectal Cancer: Case Series. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 May 5];18(7):798–804. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634770/>
 24. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. 2013 [cited 2023 Apr 20]; Available from: <http://www.wjnet>.
 25. Kusamura S. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(1):12.
 26. Ihemelandu CU, Shen P, Stewart JH, Votanopoulos K, Levine EA. Management of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. 2011;
 27. Castro Á, Telles L, Cantera GR, González D, González F, Martínez LR, et al. Valor de la imagenología (TC y PET-TC) en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal. Estudio preliminar. *Revista Médica del Uruguay* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Apr 21];36(2):99–121. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902020000200099&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 28. Jérôme D, Mariangela D, Mélanie F, Delphine Q, André B, Daniel B, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of endometrial cancer with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 21];172(1):111–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300558/>
 29. Bloemendaal ALA, VVJ, van RS, BH, & ZFAN. Conventional surgery and systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A prospective study.
 30. Mehta SS BAGO. Cytoreductive surgery and peritonectomy procedures. .
 31. Riss S, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Stift A, Bachleitner-Hofmann T, et al. Peritoneal metastases from colorectal cancer: Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013 Sep;39(9):931–7.

32. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 21];43 Suppl. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10357554/>
33. Pelz JOW, Doerfer J, Dimmler A, Hohenberger W, Meyer T. Histological response of peritoneal carcinomatosis after hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in experimental investigations. *BMC Cancer*. 2006 Jun 22;6.
34. KUZUYA T, YAMAUCHI M, ITO A, HASEGAWA M, HASEGAWA T, NABESHIMA T. Pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil and mitomycin C in intraperitoneal chemotherapy. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 21];46(8):685–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7815285/>
35. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. Vol. 100, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2016. p. 209–22.
36. Shen P TCFJAMMTLEA. Phase II trial of adjuvant oral thalidomide following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface disease from colorectal/appendiceal cancer.
37. Rovers KP BCNSBJCGTABKAME van METJKMVKAANKBTWM, Boerma D LM de RPBAVHKS de GDWA van GWKMNJ, Lahaye MJ KOFR van 't EISPHDMPCTP de HIHJT. Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6).
38. Dumont F, Kepenekian V, De Franco V, Eveno C, Rat P, Sabbagh C, et al. Delaying Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy Affects Survival in Patients with Colorectal Peritoneal Metastases: A BIG-RENAPE Network Multicentric Study. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2023 Mar 13; Available from: <https://link.springer.com/10.1245/s10434-023-13224-w>
39. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Putte D Vande, Pattyn P. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):3023–8.
40. Van Eden WKNJKLMBG van LMBHAA. Timing of Systemic Chemotherapy in Patients with Colorectal Peritoneal Carcinomatosis Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.
41. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis: Prognosis and treatment of recurrences in a cohort study. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012 Jun;38(6):509–15.
42. Rovers K; BC; van EF] ; BJ] ; NS; SG; CG; HP; ; LV; TP; de HI. Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases.
43. Glockzin G, Zeman F, Croner RS, Königsrainer A, Pelz J, Ströhlein MA, et al. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2018

- Dec 1 [cited 2023 Apr 21];17(4):285–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30131226/>
44. Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, Segura-Sampedro JJJ, Pérez-Viejo E, Concepción-Martín V, et al. Efficacy and Safety of Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Locally Advanced Colon Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* [Internet]. 2023 [cited 2023 May 3]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2804110>
 45. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, Nienhuijs SW, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, et al. Serious Postoperative Complications Affect Early Recurrence After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Apr 21];22(8):2656–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25515200/>
 46. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, Van Slooten G, Van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2023 Apr 21];15(9):2426–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18521686/>
 47. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 21];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846841/>
 48. Rovers KP, Bakkers C, Van Erning FN, Burger JWA, Nienhuijs SW, Simkens GAAM, et al. Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up-front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Apr 21];6(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3366283/>
 49. Passot G, Vaudoyer D, Cotte E, You B, Isaac S, Noël Gilly F, et al. Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Apr 21];256(1):125–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22580942/>
 50. Waite K, Youssef H. The Role of Neoadjuvant and Adjuvant Systemic Chemotherapy with Cytoreductive Surgery and Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Apr 21];24(3):705–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058545/>
 51. Rovers KP, Simkens GA, Punt CJ, van Dieren S, Tanis PJ, de Hingh IH. Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: Sufficient evidence for its widespread use? A critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Apr 21];114:53–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28477747/>
 52. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 21];22(16):3284–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15310771/>

53. Gilly FN. Phase II studies: International registry of colorectal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2023 Apr 21];32(6):648–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16678380/>
54. Glasbey J, Ademuyiwa A, Adisa A, Alameer E, Arnaud AP, Ayasra F, et al. Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Apr 21];22(11):1507–17. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204521004939/fulltext>