



## Editorial

# Neoadyuvancia, cirugía citorreductora e HIPEC en cáncer de colon localmente avanzado. ¿Estamos preparados para un cambio de actitud?

***Neoadjuvant therapy, cytoreductive surgery and HIPEC in locally advanced colon cancer: Are we ready for a change in approach?***



El manejo del cáncer de colon localmente avanzado comúnmente requiere de cirugías complejas, muchas veces incluyendo resecciones multiviscerales, que se encuentran alejadas de lo que se define como una colectomía estándar. A pesar de la realización de un procedimiento de alta complejidad obteniendo una citorreducción completa, lo cual supone un esfuerzo adicional tanto para el paciente como para el cirujano, la decepción se abre paso cuando surge la recidiva locorregional o peritoneal en el seguimiento, modificando el pronóstico del paciente. La cuestión que debemos hacernos como cirujanos oncológicos es si nosotros, en el acto quirúrgico, podemos hacer algo más que la citorreducción macroscópica.

Diversas estrategias se han utilizado con el fin de prevenir la recidiva peritoneal en el cáncer de colon localmente avanzado, y una de ellas consiste en la administración de quimioterapia intraperitoneal en hipertermia (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [HIPEC]*) en el momento de la cirugía. Este tratamiento intraoperatorio adyuvante ha tomado interés recientemente gracias a los favorables resultados publicados en el ensayo HIPECT4<sup>1</sup>.

La presencia de enfermedad peritoneal en el cáncer de colon constituye la condición metastásica más letal comparada con otras metástasis sistémicas<sup>2</sup>. Por tanto, es importante reconocer y atacar aquellas condiciones que supondrían un alto riesgo de desarrollar carcinomatosis peritoneal metacrónica localizada o difusa, como son aquellos cánceres de colon estadio pT4. Estos presentan una incidencia que, dependiendo de las publicaciones, puede oscilar entre el 25 y el 36%<sup>3</sup>.

Hoy en día, el manejo de los tumores T4 se basa fundamentalmente en la cirugía resectiva (no siempre realizada en unidades de referencia) y posterior quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas y/o oxaliplatino. Y

aunque este abordaje es usado comúnmente, no ha demostrado beneficios en la reducción de las tasas de recurrencia peritoneal o en la supervivencia para el grupo de pacientes con estadio II de alto riesgo<sup>4,5</sup>. Sin embargo, una estrategia atractiva y de reciente debate este año es la administración de quimioterapia neoadyuvante en cáncer de colon cT4. Publicado este año, los resultados del ensayo clínico multicéntrico FoxTROT<sup>6</sup> demuestran un beneficio en la reducción de la tasa de recurrencia de la enfermedad a los dos años con el uso de FOLFOX × 3 ciclos previo a cirugía.

Como empezaba este editorial, los cirujanos dedicados al cáncer de colon avanzado debemos ir un paso más allá que la mera resección quirúrgica. En este sentido, el uso en el mismo acto de la HIPEC con la intención de prevenir la metástasis peritoneal se ha evaluado en dos ensayos clínicos bien diseñados, COLOPEC<sup>7</sup> y HIPECT4<sup>1</sup>, con resultados opuestos. COLOPEC<sup>7</sup> falló a la hora de demostrar un aumento en la supervivencia libre de recurrencia peritoneal entre el grupo de cirugía y adyuvancia y el grupo de cirugía-HIPEC y adyuvancia. En él, se utilizó oxaliplatino durante 30 minutos, y a los 18 meses al 62% se les realizó una laparoscopia diagnóstica. Los resultados del ensayo HIPECT4<sup>1</sup> demostraron que el uso de HIPEC con mitomicina C durante 60 minutos mejoraba el control locorregional a los 3 años. Ambos grupos fueron bien balanceados y no existió un incremento de toxicidad o de morbilidad para el grupo experimental.

Dos puntos fundamentales para tener en cuenta cuando hablamos de tratamientos adyuvantes o profilácticos son que: a) habrá un porcentaje de pacientes que se sobretratarán, y b) el tratamiento profiláctico o adyuvante, aparte de ser efectivo, no debe añadir morbilidad al paciente. En cuanto al primer punto, si recogemos los resultados de los dos ensayos positivos para evitar recurrencia peritoneal publicados este año, vemos que en el ensayo FoxTROT<sup>6</sup> hasta el 24%

de los pacientes tratados eran estadio II de bajo riesgo, y en el ensayo HIPECT4<sup>1</sup> el porcentaje de pacientes sobretratados se estimó en el 32%. Esta proporción, aunque parece elevada, se encuentra dentro de los resultados publicados sobre el grado de exactitud de las pruebas de imagen para definir el estadio cT4. Referente al segundo punto, aunque en FoxTROT<sup>6</sup> la toxicidad fue mínima y en HIPECT4<sup>1</sup> el incremento de morbilidad fue nula, hemos de sopesar siempre el riesgo y el sobretratamiento con el beneficio que vamos a obtener. Esto debe incorporarse en la toma de decisiones con nuestros pacientes cuando administramos un tratamiento con intención profiláctica.

Debemos considerar modificar la estrategia terapéutica para pacientes con cáncer de colon localmente avanzado. A raíz de las publicaciones este año de ambos ensayos clínicos<sup>1,6</sup>, los comités multidisciplinares están planteando la necesidad de la aplicación de quimioterapia de inducción y posterior cirugía citorreductora asociada a HIPEC. Esta estrategia está siendo discutida activamente durante el presente año en muy diversos foros, tanto quirúrgicos como oncológicos.

Como conclusión, podemos considerar que disponemos de armas adicionales para utilizar en pacientes con cáncer de colon localmente avanzados, más allá de la mera resección y quimioterapia posterior. El uso de un abordaje profiláctico para reducir el riesgo de recurrencia peritoneal debería incluir efectividad con un mínimo o nulo incremento de la morbilidad. En este contexto, tanto el uso de neoadyuvancia con FOLFOX, como de HIPEC con mitomicina C, podrían acoplarse a dichos conceptos, lo cual nos llevaría, de la mano de la evidencia, a traspasar los límites del «esto siempre se ha hecho así».

## Financiación

El autor declara no haber tenido financiación.

## Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arjona-Sánchez A, Espinosa-Redondo E, Gutiérrez-Calvo A, Segura-Sampedro JJ, 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.* 2023;158:683-91. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2023.0662>.

- Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: An analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17:1709-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30500-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30500-9).
- Bastiaenen VP, Aalbers AGJ, Arjona-Sánchez A, Bellato V, van der Bilt JDW, d'Hoore AD, et al. Risk of metachronous peritoneal metastases in patients with pT4a versus pT4b colon cancer: An international multicentre cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:2405-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2021.05.009>.
- Tournigand C, André T, Bonnemain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:3353-60. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.5645>.
- Matsuda C, Ishiguro M, Teramukai S, Kajiwara Y, Fujii S, Kinugasa Y, et al. A randomised-controlled trial of 1-year adjuvant chemotherapy with oral tegafur-uracil versus surgery alone in stage II colon cancer: SACURA trial. *Eur J Cancer.* 2018;96:54-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.009>.
- Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:1541-52. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00046>.
- Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:761-70. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30239-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30239-0).

Alvaro Arjona-Sánchez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unit of Oncologic and Pancreatic Surgery, University Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>b</sup>Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba (IMIBIC), University Hospital Reina Sofía, University of Córdoba, Córdoba, España

Correo electrónico: [alvaroarjona@hotmail.com](mailto:alvaroarjona@hotmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2023.11.004>  
0009-739X/

© 2023 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.