

Trabajo Fin de Grado

MANEJO DEL CÁNCER DE COLON LOCALMENTE
AVANZADO:
REVISIÓN ACTUALIZADA DE ESTRATEGIAS
TERAPEUTICAS EMERGENTES

MANAGEMENT OF LOCALLY ADVANCED COLON
CANCER:
AN UPDATED REVIEW OF EMERGING THERAPEUTIC
STRATEGIES

Autor/es

Víctor Suárez Alconchel

Director/es

Manuela Elia Guedea

María Elena Córdoba Díaz de Laspra

Facultad de Medicina

Curso Académico 2024-2025

RESUMEN

El cáncer de colon localmente avanzado (CCLA) constituye un reto terapéutico significativo en el ámbito de la oncología digestiva. El enfoque terapéutico convencional, basado en la resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante, ha mostrado limitaciones en términos de eficacia en un número considerable de pacientes. Ante esta situación, se ha incrementado el interés por explorar estrategias terapéuticas alternativas, lo que ha dado lugar a una creciente producción científica en los últimos años. El presente trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia más reciente en relación con las nuevas aproximaciones en el manejo del CCLA. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Web of Science (WOS), priorizando artículos publicados en los últimos cinco años.

Los datos recopilados evidencian que la quimioterapia neoadyuvante ha adquirido un rol central en diversos ensayos clínicos y estudios observacionales, mostrando resultados prometedores en cuanto a la reducción tumoral preoperatoria y la mejora de la tasa de resección con márgenes negativos (R0). En casos con mayor complejidad anatómica o biológica, se han implementado estrategias multidisciplinarias que incluyen la combinación de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante, con el objetivo de optimizar la resecabilidad quirúrgica y preservar la función orgánica.

Asimismo, el abordaje molecular del CCLA ha cobrado una relevancia creciente. El análisis de biomarcadores ha permitido identificar subgrupos tumorales con inestabilidad de microsatélites (MSI), los cuales muestran una alta sensibilidad al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico (inmunoterapia), abriendo nuevas posibilidades terapéuticas de carácter personalizado. En este sentido, la identificación de biomarcadores predictivos constituye una línea de investigación prioritaria, orientada a la individualización del tratamiento y a la mejora de los desenlaces clínicos.

A pesar de los avances recientes, persisten incertidumbres respecto a la estandarización de los esquemas terapéuticos óptimos para el CCLA. El objetivo terapéutico fundamental continúa siendo la obtención de una resección quirúrgica con márgenes libres de tumor (R0), dada su asociación directa con un incremento en la supervivencia libre de enfermedad. En este contexto, los tratamientos sistémicos preoperatorios representan un pilar clave y constituyen, actualmente, el principal reto en la evolución del tratamiento de estos pacientes.

ABSTRACT

Locally advanced colorectal cancer (LACC) represents a significant therapeutic challenge within the field of gastrointestinal oncology. The conventional treatment approach, based on surgical resection followed by adjuvant chemotherapy, has shown limited efficacy in a considerable number of patients. Consequently, growing interest has emerged in exploring alternative therapeutic strategies, leading to an increase in scientific publications over recent years. The aim of this review is to compile and analyze recent evidence regarding emerging management modalities for LACC. A systematic literature search was conducted using PubMed and Web of Science (WOS) databases, with a primary focus on studies published within the past five years. The available evidence highlights the increasingly prominent role of neoadjuvant chemotherapy in clinical trials and observational studies, demonstrating encouraging results in terms of tumor downstaging and improved rates of complete surgical resection with negative margins (R0). In more complex cases, multidisciplinary therapeutic approaches incorporating neoadjuvant radiotherapy have been explored to enhance resectability and preserve organ function.

In addition, molecular profiling of tumors has gained considerable importance. The identification of microsatellite instability (MSI) has been particularly noteworthy, as it has been associated with favorable responses to immune checkpoint inhibitors, positioning immunotherapy as a promising treatment option in selected patients. In this context, the identification and validation of tumor biomarkers have become a key research objective aimed at enabling personalized treatment strategies and improving clinical outcomes.

Despite recent advances, further research is required to establish standardized therapeutic protocols for patients with LACC. The primary therapeutic goal remains the achievement of an R0 surgical resection, given its direct association with improved disease-free survival. Systemic preoperative treatments play a pivotal role in reaching this objective and currently represent one of the main challenges in optimizing management strategies for this patient population.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de colon localmente avanzado, clasificación TNM, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, inmunoterapia, inestabilidad de microsatélites (MSI), radioterapia, resección quirúrgica completa (RO), regresión tumoral, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, tasa de recidiva, abordaje multidisciplinar, ADN circulante, biomarcadores, medicina personalizada.

ÍNDICE

Introducción.....	6-7
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	9-11
Resultados.....	12-23
Discusión.....	24-42
Guías actuales.....	24-26
Cirugía.....	24-25
Quimioterapia adyuvante.....	25-26
Quimioterapia Neoadyuvante.....	26-31
Inmunoterapia neoadyuvante.....	31-35
Radioterapia neoadyuvante.....	35-37
Terapia multimodal.....	37-38
Biomarcadores y medicina personalizada.....	38-42
Discusión de un caso real.....	43-44
Conclusión.....	45-46
Bibliografía.....	47-49
Anexo caso clínico real.....	50-54

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es uno de los tumores de mayor incidencia a nivel mundial. En 2020 se estimaron más de 1,9 millones de casos nuevos de cáncer colorrectal y alrededor de 930 000 muertes por esta causa en todo el mundo, lo que lo sitúa como la segunda causa de muerte por cáncer. Según el Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer, en España se diagnosticaron 40.204 nuevos casos de cáncer colorrectal en 2023 siendo el tumor más frecuentemente diagnosticado en nuestro país considerando ambos sexos.¹

A su vez, estamos viendo como en las últimas décadas el cáncer de colon está aumentando su prevalencia en personas menores de 50 años, aumentando un 15% la incidencia en personas menores de esta edad. Este dato parece estar relacionado con el consumo de dietas poco saludables, el sedentarismo y el consumo de ultraprocesados.¹

Su diagnóstico y estadificación incluye exploración física, analítica de sangre que puede incluir marcadores como el CEA, pruebas de imagen (eco abdominal, TC y RMN) y colonoscopia con toma de biopsias para el examen histopatológico y molecular.²

Para la clasificación del cáncer de colon se sigue el sistema TNM (8ª edición, publicada en 2017 entrando en vigor en la práctica clínica en 2018).³

Estadio	Descripción	T (tamaño tumoral)	N (Ganglios linfáticos)	M (Metastasis)
0	Carcinoma in situ (localizado)	Tis	N0	M0
I	Tumor limitado al colon sin invasión	T1-T2	N0	M0
II	Tumor invade la serosa o estructuras cercanas	T3-T4	N0	M0
III	Tumor con diseminación a ganglios linfáticos	Cualquier T	N1 – N2	M0
IV	Tumor con metástasis a distancias (hígado, pulmones, huesos...)	Cualquier T	Cualquier N	M1

El cáncer de colon localmente avanzado (CCLA) (incidencia aproximada 10-15%), se define típicamente como aquel limitado al colon (sin metástasis a distancia) pero con extensión locorregional significativa, abarcando estadios clínicos II y III según la clasificación TNM. Estos tumores pueden presentar invasión a órganos adyacentes (T4b) o afectación ganglionar regional, lo que conlleva un mayor riesgo de recidiva locorregional y sistémica en comparación con estadios tempranos a pesar del tratamiento multidisciplinar.²

Históricamente, el cáncer de colon resecable se ha abordado con cirugía primaria inmediata, relegando la quimioterapia al periodo posoperatorio. Esta aproximación “clásica” se ha cuestionado en los últimos años, a medida que emergen estudios que investigan la quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) en pacientes con tumores de colon localmente avanzados resecables. La premisa es intentar reducir el volumen tumoral antes de la cirugía, tratar precozmente micrometástasis subclínicas y potencialmente mejorar la tasa de cirugías curativas (R0), análogamente a lo que se logra en otros tumores digestivos como el cáncer de recto, gástrico o de esófago. Por otro lado, avances en el conocimiento biológico del cáncer de colon han abierto puertas a terapias sistémicas novedosas.²

El panorama actual del manejo del cáncer de colon localmente avanzado está en evolución. Es imprescindible revisar críticamente la evidencia reciente que apoya las nuevas estrategias (neoadyuvancia quimioterápica, inmunoterapia preoperatoria, terapias dirigidas) e identificar cómo integrarlas con el estándar existente para mejorar los resultados. Igualmente, es fundamental mantener un enfoque multidisciplinar, donde cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, patólogos y otros especialistas colaboren en la planificación óptima de cada caso.² Los objetivos de este trabajo se centran en analizar estas cuestiones, tal como se detalla a continuación.

OBJETIVOS

- El objetivo principal de esta revisión es evaluar y actualizar el manejo del cáncer de colon localmente avanzado, integrando los hallazgos científicos más recientes, con el fin de proponer recomendaciones fundamentadas para el abordaje óptimo de estos pacientes en la práctica clínica.
- Analizar la bibliografía de los últimos cinco años sobre las distintas modalidades de tratamiento del cáncer de colon localmente avanzado, incluyendo cirugía, quimioterapia adyuvante, quimioterapia neoadyuvante, inmunoterapia y otros enfoques novedosos (p. ej., terapia dirigida), y analizar su impacto en los resultados oncológicos (supervivencia, control locorregional, calidad de vida).
- Identificar los factores clínicos y biológico-moleculares que condicionan la elección de la estrategia terapéutica en el CCLA (por ejemplo, características del tumor T4 vs T3, presencia de mutaciones o estado MSI, etc.), enfatizando la importancia de la evaluación multidisciplinaria para la toma de decisiones individualizadas.
- Detectar las áreas en las que la evidencia actual aún es limitada o controversial (por ejemplo, beneficio real de la quimioterapia preoperatoria en términos de supervivencia a largo plazo, seguridad oncológica de omitir cirugía en casos de respuesta completa a inmunoterapia, etc.), señalando la necesidad de futuros estudios o ensayos clínicos para resolver estas incertidumbres.
- Para finalizar se realizará un comentario sobre un caso clínico real comparando la actuación realizada en el mismo en relación con los nuevos estudios y evidencias comentados en la revisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo un estudio de tipo revisión bibliográfica narrativa combinado con la presentación de un caso clínico. En la fase de revisión, se consultaron las bases de datos PubMed, Web of Science (WOS) entre otras, utilizando términos MeSH y palabras clave tanto en español como en inglés como *“colon cancer”, “locally advanced”, “neoadjuvant chemotherapy”, “immunotherapy”, “MSI colon cancer”*... La búsqueda se limitó a publicaciones de 2019 en adelante, para focalizarnos en la evidencia más reciente. Se incluyeron preferentemente ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica relevantes en el tratamiento del cáncer de colon localmente avanzado.

Se planteó la pregunta PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Resultado) para establecer unos criterios específicos y definir la pregunta de investigación. La población diana son pacientes con cáncer de colon localmente avanzados en estadios II-III. La intervención se basa en establecer la mejor pauta para manejar estos casos valorando el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia e incluso terapias dirigidas. Se basa en una comparación entre los estándares actuales de cirugía con quimioterapia adyuvante con las técnicas de neoadyuvancia comentadas. Se busca un resultado que mejore la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la preservación de órganos, la disminución de recurrencias con una respuesta patológica completa y con una seguridad y efectos adversos mínimos.

Una vez se ha realizado la búsqueda comentada se han revisado los títulos de los artículos encontrados eliminando títulos duplicados o títulos que no encajaban con el enfoque de la revisión. A continuación, se procedió a la lectura del resumen de los mismos y del texto entero de todos aquellos que cumplían criterios para así hacer la selección de los artículos.

- Criterios de inclusión

La presente revisión ha sido elaborada siguiendo una serie de criterios de inclusión definidos para garantizar la relevancia, actualidad y calidad metodológica de los estudios seleccionados:

- Se incluyeron artículos cuyo título y resumen contenían los descriptores previamente definidos en la estrategia de búsqueda.
- Se seleccionaron estudios publicados en los últimos cinco años, con el objetivo de proporcionar una revisión actualizada y acorde con los avances más recientes en el campo.
- Se excluyeron aquellos estudios que abordaban cáncer de colon con enfermedad metastásica, así como los que se centraban exclusivamente en cáncer de recto u otros tumores sólidos, con el fin de mantener la especificidad del enfoque en cáncer de colon localmente avanzado.
- La mayoría de los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados de fase III y algunos de fase II, considerados de alto nivel de evidencia científica. Complementariamente, se incorporaron estudios observacionales (cohortes, casos y controles), revisiones sistemáticas y metaanálisis cuando aportaban información relevante.
- Se evitó la inclusión de artículos redundantes o que presentaran datos solapados, con el propósito de evitar duplicidades y asegurar la originalidad de la evidencia revisada.
- Solo se consideraron estudios realizados en seres humanos vivos.
- Se priorizaron investigaciones con un diseño metodológico sólido, tamaño muestral adecuado y análisis estadístico riguroso.

En consecuencia, se excluyeron aquellos artículos que, por su fecha de publicación, temática no pertinente o escasa relevancia científica, no cumplían con los criterios anteriormente descritos.

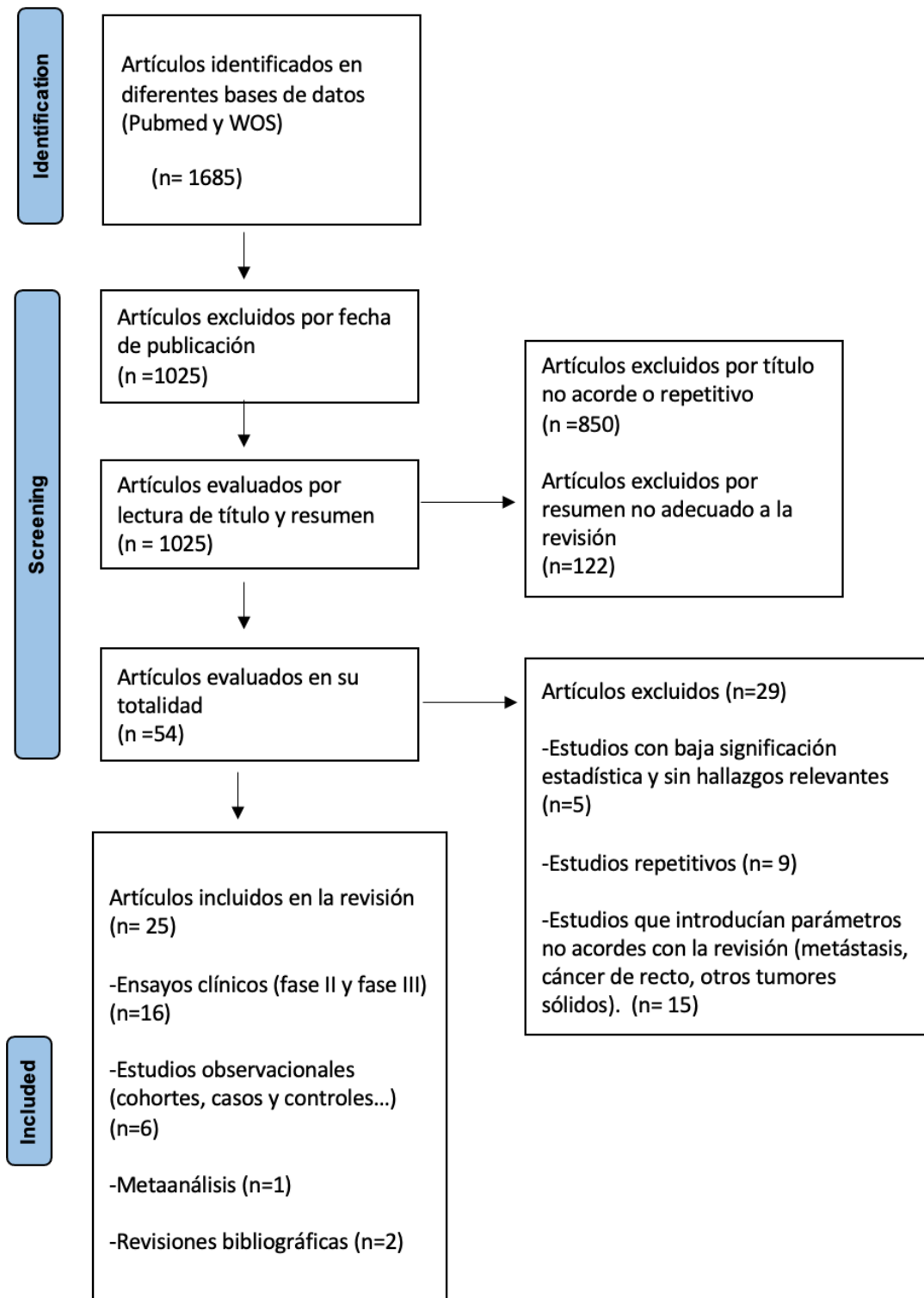
Proceso de selección de estudios

La estrategia de búsqueda avanzada bibliográfica se llevó a cabo principalmente en las bases de datos PubMed y Web of Science (WOS), identificándose un total de 1.685 registros iniciales. Al aplicar el primer criterio de filtrado basado en la fecha de publicación (limitado a los últimos cinco años), el número de estudios se redujo a 1.025.

Posteriormente, se realizó una evaluación preliminar mediante la lectura crítica de los títulos y resúmenes, con el objetivo de descartar aquellos artículos que no se ajustaban a la temática de la revisión. En esta fase se seleccionaron únicamente los estudios que abordaban de manera directa el manejo del cáncer de colon localmente avanzado y que cumplían con los criterios establecidos, priorizando ensayos clínicos relevantes. Asimismo, se consideraron de forma complementaria ciertos estudios observacionales de alta calidad, así como revisiones sistemáticas y metaanálisis pertinentes.

Como resultado de este proceso, se identificaron 54 estudios potencialmente elegibles. A continuación, se procedió a una lectura integral y análisis crítico de los textos completos. Tras la aplicación estricta de los criterios de inclusión metodológicos y clínicos previamente definidos, se seleccionaron finalmente 25 artículos para su inclusión en la discusión y síntesis narrativa de esta revisión.

La mayoría de los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados de fase II y III, considerados como el nivel más alto de evidencia disponible en el ámbito terapéutico, lo que confiere solidez metodológica al presente trabajo.



RESULTADOS

A continuación, se presentan en forma de tabla los artículos seleccionados para la elaboración de esta revisión, clasificados según su temática principal. Para cada estudio se proporciona una descripción sintética de los hallazgos más relevantes, destacando aquellos aspectos que justifican su inclusión frente a otros trabajos revisados.

Esta organización tiene como objetivo no solo facilitar la comprensión estructurada de la evidencia disponible, sino también explicitar los criterios de relevancia científica y contribución al objetivo de la revisión que fundamentaron la selección final de cada publicación.

-Síntesis y análisis de los estudios usados e incluidos:

TÍTULO	AÑO Y AUTORES	DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS Y SEGUIMIENTO	EFFECTOS ADVERSOS	APARTADO DE LA DISCUSIÓN
Prospective observational non-randomized trial protocol for surgical planner 3D image processing & reconstruction for locally advanced colon cancer	Sebastián Jerí-McFalrane et al. Octubre 2024	Estudio observacional prospectivo no aleatorizado que evaluó las imágenes en 3D para mejorar la cirugía en casos de cáncer de colon localmente avanzados (estadios III y IV).	Presentación del protocolo de estudio a realizar. Realizarán a los pacientes un estudio preoperatorio con RM y TC para crear modelos en 3D y aplicarlos posteriormente en una cirugía para conseguir la resección tumoral completa (RO).	En torno a 3 años. No tenemos aun presentados los resultados del mismo.	No son valorables.	Cirugía
Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials	Thierry André et al. Diciembre 2020.	Análisis de 6 ensayos clínicos de 12 países aleatorizados en fase 3 con pacientes en estadio III de cáncer de colon.	n= 12.800 pacientes. Se asignaron aleatoriamente en dos grupos. Uno que recibió la quimioterapia adyuvante durante 3 meses vs el grupo que la recibió durante 6 meses. Recibieron FOLFOX cada 2 semanas o CAPOX cada 3 semanas.	En torno a 73 meses de seguimiento. La supervivencia global a 5 años fue del 82,4% en el grupo que recibió 3 meses de quimioterapia, frente al 82,8% en el grupo tratado durante 6 meses. Aunque no se logró demostrar la no inferioridad del tratamiento de 3 meses en términos de supervivencia	Se observó una reducción significativa de los efectos adversos con la terapia de 3 meses, destacando especialmente la disminución de la toxicidad neurológica. En particular, la incidencia de neuropatía periférica fue considerablemente menor en comparación con el	Qt adyuvante

				global, la diferencia de eficacia fue clínicamente poco relevante. Por ello, se considera aceptable el uso de CAPOX durante 3 meses en pacientes con cáncer de colon estadio III que no presenten factores de alto riesgo.	tratamiento de 6 meses.	
Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial	Dion Morton et al Enero 2023	Ensayo clínico internacional FoxTROT para evaluar la eficacia de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de colon operable (T3-4, NO-2, MO).	n=1053 pacientes de 85 países divididos en dos grupos aleatoriamente. -Grupo intervención: 6 semanas de Oxaliplatino y Fluoropirimida + cirugía + 18 semanas de quimioterapia adyuvante. -Grupo control: Cirugía + 24 semanas de quimioterapia postoperatoria.	2 años de seguimiento. Recurrencias a los 2 años de 16,9% en el grupo intervención versus 21,5% en el grupo control. Además, el grupo intervención produjo una reducción del estadio T y N con una regresión histológica del tumor significativa ($p<0,001$).	No aumentó la morbimortalidad con el tratamiento experimental.	QT neoadyuvante
Neo-adjuvant FOLFOX with and without panitumumab for patients with KRAS-wt locally advanced colon cancer: results following an extended biomarker	J F Seligmann et al. Enero 2025	Estudio de la plataforma FoxTROT que evaluó el uso de quimioterapia neoadyuvante en un ensayo clínico en fase II. Un estudio aleatorizado para valorar en pacientes con cáncer de colon	n= 269 pacientes con cáncer de colon en estadio T3-T4, NO-2, MO y KRAS wild-type. -Grupo intervención: 6 semanas con FOLFOX y panitumumab + cirugía + 18 semanas de	Los pacientes se siguieron durante 42 meses. Se observó una reducción de recurrencias en los pacientes RAS/BRAF-wt del 12% en el grupo intervención con respecto al 21% en el control. Sin	Se vio una asociación de añadir la inmunoterapia con un aumento en efectos adversos comunes como diarreas y reacciones dermatológicas.	QT neoadyuvante

panel on the FOxTROT trial embedded phase II population		localmente avanzado el uso de inmunoterapia neoadyuvante para pacientes con diversas mutaciones.	quimioterapia adyuvante. -Grupo control: 6 semanas de FOLFOX + Cirugía + 18 semanas de quimioterapia adyuvante.	embargo, no presentó una significación estadística clara en estos pacientes (HR= 0,51 y p=0,09). En el grupo de pacientes con hiperselección EREG/AREG si se observó una reducción mayor de las recurrencias en el grupo intervención.		
Neoadjuvant Chemotherapy With Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Versus Upfront Surgery for Locally Advanced Colon Cancer: The Randomized, Phase III OPTICAL Trial	Huabin Hu et al. Septiembre 2024	Estudio multicéntrico realizado en China. Ensayo clínico en fase III (OPTICAL) para evaluar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado.	n= 752 -Grupo intervención 1: 6 ciclos de mFOLFOX6 + cirugía + quimioterapia adyuvante. -Grupo intervención 2: 4 ciclos de CAPOX + cirugía + quimioterapia adyuvante. -Grupo 3 (control): cirugía + quimioterapia adyuvante.	Seguimiento durante 3 años. La tasa libre de supervivencia sin enfermedad fue de 82,1% en los grupos de intervención con respecto al 77,5% en el grupo control, sin ser una diferencia estadísticamente significativa (IC 95% 0,54-1,03). Además, en los pacientes que tuvieron terapia neoadyuvante se establece que podrían tener una mejor supervivencia global que los del grupo control (HR= 0,44 y IC 95% 0,25-0,77).	Se estableció como un régimen totalmente seguro para el paciente.	QT neoadyuvante

The ELECLA trial: A multicentre randomised control trial on outcomes of neoadjuvant treatment on locally advanced colon cancer	Jorge Arredondo et al. Abril 2024.	Ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado que busca evaluar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado.	-Grupo de intervención: 3 ciclos de quimioterapia XELOX + cirugía + 5 ciclos de XELOX. -Grupo control: Cirugía + 8 ciclos XELOX.	Seguimiento a los 5 años tras el tratamiento. Aún no tenemos publicación de resultados.	Busca evaluar si hay efectos de toxicidad en los pacientes.	QT neoadyuvante
Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: meta-analysis	Daniel Aliseda et al. Febrero 2024.	Revisión sistemática de las bases de datos de Medline y Scopus para obtener datos sobre la supervivencia global, la morbilidad perioperatoria y las resecciones completas del uso de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado.	n= 7 estudios con 2120 pacientes comparados. -Grupo experimental: pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante + cirugía. -Grupo control: pacientes directamente sometidos a cirugía.	Se ha asociado la quimioterapia a una reducción en la recurrencia y muerte comparado con empezar con la cirugía directamente. Una supervivencia a los 5 años de 79,9% con el tratamiento quimioterápico frente al 72,6% en la cirugía de entrada ($p<0,001$). No se encontraron diferencias significativas en la morbilidad perioperatoria en ambos grupos.	No aumentó las complicaciones postoperatorias.	QT neoadyuvante
Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22	Mehdi Kaoui et al. Marzo 2021.	Estudio multicéntrico aleatorio en fase II (PRODIGE 22) que evalúa la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX 4 con o sin cetuximab comparando con la cirugía inmediata con	n=120 pacientes. -Grupo 1: 6 ciclos de FOLFOX 4 + cirugía + 6 ciclos de quimioterapia adyuvante. -Grupo 2: 6 ciclos de FOLFOX 4 y cetuximab + cirugía + quimioterapia adyuvante.	Resultados del seguimiento a los 3 años. Mismo estudio que el anterior, pero viendo los resultados a largo plazo para poder establecer más conclusiones. La supervivencia libre de	Se estableció la terapia como segura para el paciente.	QT Neoadyuvante

phase II randomized multicentre trial		pacientes con cáncer de colon en estadio II y III.	- Grupo 3 (control): Cirugía + quimioterapia adyuvante	enfermedad fue del 76,8% en el grupo de intervención versus 69,2% en el control, con un HR=0,94 que lo hace no significativo. Por ello, no se encontraron diferencias significativas en estos grupos ni un beneficio claro de añadir cetuximab a largo plazo (el forest plot abala esta información).		
Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22)	M Karoui et al. Abril 2020	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de fase II (PRODIGE 22) que evalúa la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX 4 con o sin cetuximab comparándolo con la cirugía inmediata en pacientes con cáncer de colon en estadio II y III.	n= 120 pacientes asignados aleatoriamente. -Grupo intervención 1: 6 ciclos de FOLFOX 4 + cirugía + 6 ciclos de quimioterapia adyuvante. -Grupo intervención 2: 6 ciclos de FOLFOX 4 y cetuximab + cirugía + quimioterapia adyuvante. -Grupo 3 (control): Cirugía + quimioterapia adyuvante.	Datos tras la cirugía, pero no hay datos del seguimiento a largo plazo. Las tasas de mortalidad fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, presentó una regresión tumoral significativa del 44% en los grupos de intervención versus al 8% en el control con significación estadística ($p<0,001$).	No se encontraron complicaciones postoperatorias inmediatas en el grupo intervención.	QT neoadyuvante
Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-	Myriam Chalabi et al. Junio 2024	Estudio en fase II con pacientes cáncer de colon localmente avanzado no metastatizado	n=115 pacientes. Se dio a los pacientes del estudio un tratamiento	Seguimiento durante 26 meses. La respuesta patológica se observó en el	Los efectos adversos de esta inmunoterapia aparecieron en torno al 4% de	Inmunoterapia Neoadyuvante

Deficient Colon Cancer		con dMMR. (NICHE 2)	neoadyuvante combinando de nivolumab con ipilimumab para después someterles a una cirugía.	98% de los pacientes (95% IC, 94-100). De estos el 95% tuvieron una respuesta patológica mayor y un 68% una respuesta completa.	los pacientes siendo estos de grado 3 o 4.	
Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial	Peter G M de Gooyer et al Septiembre 2024	Estudio NICHE 3. Es un ensayo clínico en fase 2 para evaluar el uso de la inmunoterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de colon locamente avanzado con dMMR.	n= 59 pacientes. Recibieron tratamiento con la combinación de nivolumab + relatlimab con un intervalo de 4 semanas para después hacer la cirugía.	Seguimiento medio de 8 meses. Se dio una respuesta en el 97% de pacientes (95% IC, 81-87) con un 68% de respuestas completas.	En general perfil bien tolerado, pero se encontró un aumento de casos de endocrinopatía. Se vieron efectos de grado 3 en el 80% de pacientes y en el 10% de grado 4. Los más comunes fueron disfunción tiroides (22%), fatiga (20%) y reacciones por la infusión (29%).	Inmunoterapia Neoadyuvante
Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition Improves Organ Preservation in T4bM0 Colorectal Cancer With Mismatch Repair Deficiency: A Retrospective Observational Study	Kai Han et al. Octubre 2023.	Estudio retrospectivo y observacional con pacientes con cáncer de colon y de recto T4B MO. El 27,6% del total presentaba dMMR. Se realizó para demostrar el uso de inmunoterapico s en estos pacientes de forma neoadyuvante para así reducir	n= 268 pacientes. -Grupo intervención: recibieron nivolumab o pembrolizumab aleatoriamente + cirugía. -Grupo control: quimioterapia neoadyuvante+ cirugía.	12 meses de seguimiento. El uso de terapia inmune redujo significativamente e la tasa de resección multivisceral (p=0,025). Además, el grupo intervención tuvo una mayor supervivencia libre de enfermedad que el otro grupo (p=0,0078).	No se detalla de forma específica los efectos adversos o la toxicidad encontrada tras el tratamiento.	Inmunoterapia Neoadyuvante

		las cirugías multiviscerales.				
Evaluating the efficacy and safety of neoadjuvant pembrolizumab in patients with stage I-III MMR-deficient colon cancer: a national, multicentre, prospective, single-arm, phase II study protocol	Tobias Freyberg Justesen et al. Junio, 2023	Ensayo clínico multicéntrico prospectivo, de un brazo y de fase II. Busca evaluar el uso de un inmunoterapico de forma neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadios II-III con dMMR.	n= 85 pacientes. Tratamiento con una dosis de pemnbroluzimad + cirugía. 5 semanas al acabar el tratamiento inmunoterapico se revalúan a los pacientes para ver la respuesta antes de la cirugía.	Propuesta de estudio aprobado por los distintos comités, pero sin resultados.	Busca evaluar el grado de toxicidad del tratamiento en los pacientes.	Inmunoterapia Neoadyuvante
Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced and Locally Recurrent Colon Cancer	RAF Agas et al. Enero de 2025.	Estudio observacional retrospectivo donde se seleccionaron casos cT4 de cáncer de colon que habían recibido radioterapia neoadyuvante desde 2005 al 2020.	n= 61 pacientes. Los pacientes analizados recibieron el tratamiento de radioterapia (45-50 Gy). Se separaron entre pacientes con cáncer de colon primarios y en pacientes con recurrencia del cáncer de colon.	Seguimiento de 8 años al grupo de cáncer primario y 6 años al de recurrencia. En el grupo de tumores primarios tuvieron una resección R0 del 81% y en el grupo de recurrencias en el 65,8% tuvieron R0. La supervivencia global a los 5 años fue del 55% en el grupo de tumores primarios y del 50% en el grupo de recurrencias.	Al añadir radioterapia se vio aumentado el número de efectos adversos como la mielosupresión y la toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, fueron considerados eventos manejables sin dar graves repercusiones a los pacientes.	Radioterapia neoadyuvante
Neoadjuvant chemoradiotherapy for	Yan Yuan et al.	Estudio observacional para evaluar la	n= 100 pacientes.	Seguimiento en torno a 32 meses.	El efecto adverso más significativo fue	Radioterapia neoadyuvante

patients with unresectable radically locally advanced colon cancer: a potential improvement to overall survival and decrease to multivisceral resection	Febrero 2021	eficacia de la inclusión de la radioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon locamente avanzados irresecables completamente al inicio. Los pacientes analizados se diagnosticaron entre 2010-2018.	Recibieron un régimen completo de quimioterapia (Oxaliplatino + fluoropirimidina) + radioterapia + cirugía + quimioterapia adyuvante.	Los resultados del mismo incluyen: -Supervivencia global a los 3 años del 82,1%. -La tasa de reducción tumoral fue del 81%. -La tasa de respuesta patológica completa del 18%.	la toxicidad en la médula ósea que ocurrió en torno al 17% de los pacientes. La perforación tumoral ocurrió en 3 pacientes durante la terapia y en otros 3 hubo una fuga de la anastomosis postoperatoria. Los demás efectos (gastrointestinal es, dérmicos...) fueron iguales a los de otros tratamientos oncológicos.	
Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable locally advanced colon cancer: short-term outcomes of an open-label, single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial	Zi-Tong Zhang et al. Septiembre 2024	Ensayo clínico abierto, aleatorizado, en un solo centro y controlado que estudio el añadir al tratamiento neoadyuvante quimioterápico la radioterapia en pacientes con cáncer de colon locamente avanzado inicialmente irresecable.	n= 54 pacientes. -Grupo intervención: Recibieron 4 ciclos de quimioterapia XELOX + Radioterapia (45-50 Gy durante 25 sesiones) + cirugía 6-12 semanas después + quimioterapia adyuvante si necesario. -Grupo control: Recibieron 4 ciclos de quimioterapia XELOX + cirugía 6-12 semanas después + quimioterapia adyuvante si necesario.	Seguimiento propuesto de 5 años, pero acabó por ser de 3 años. Los pacientes del grupo intervención tuvieron unas tasas de resección RO del 80% frente al 20% en el control (p<0,001). El grupo intervención a su vez tuvo una supervivencia global a los 3 años del 87,6% frente al 75% del grupo control (p=0,037). No se llegó a analizar los datos de supervivencia a los 5 años.	No se vio aumentado el número de efectos adversos de forma significativa con respecto al grupo control. El efecto adverso más común encontrado en ambos grupos fue una mielosupresión de grado 3-4 sin encontrar diferencias significativas entre ambos (p=0,6). En ningún grupo se notificaron efectos adversos de grado 5.	Radioterapia neoadyuvante

Study protocol of short-course radiotherapy combined with CAPOX and PD-1 inhibitor for locally advanced colon cancer: a randomised, prospective, multicentre, phase II trial (TORCH-C)	Hui Zhang et al. Febrero 2024	Ensayo clínico aleatorizado, abierto, prospectivo, multicéntrico, de doble brazo y fase II para evaluar la radioterapia combinada con quimioterapia (CAPX) y un inhibidor de PD-1 en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado.	n= 120 pacientes asignados aleatoriamente. -Grupo control: 4 ciclos de quimioterapia CAPOX+ cirugía + 4 adicionales de CAPOX adyuvante. -Grupo de intervención: 5 fracciones de radioterapia 5 Gy (SCTR), 4 ciclos de quimioterapia CAPOX e inhibidor PD-1 (serplulimab) + cirugía + 4 adicionales de CAPOX.	Serán seguidos 24 meses tras la cirugía. Los resultados no están aún publicados. El estudio ha sido ya aprobado por los comités de ética respectivos de la Universidad de Shanghai.	Tiene como objetivo valorar la toxicidad del tratamiento.	Terapia multimodal neoadyuvante
Comprehensive Review of Biomarkers for the Treatment of Locally Advanced Colon Cancer	Jen-Pin Chuang et al. Noviembre 2022.	Revisión bibliografía del rol que desempeñan los distintos biomarcadores en el manejo del cáncer de colon localmente avanzado.	Se han revisado artículos de PubMed y Cochrane para crear esta revisión.	Las conclusiones teóricas se exponen en la discusión.	No tiene como objetivo valorar los efectos adversos.	Biomarcador

Circulating tumor DNA is a prognostic marker of tumor recurrence in stage II and III colorectal cancer: multicentric, prospective cohort study (ALGECOLS)	Leonor Benhaim et al. Octubre 2021.	Estudio multicéntrico prospectivo de cohortes (ALGECOLS) que tuvo como objetivo el uso del ADN circulante como marcador pronóstico en pacientes con cáncer de colon en estadio II y III.	n= 184 pacientes Pacientes sometidos a cirugía curativa. Se les realizó una muestra de sangre para analizar el ctDNA antes y después de la cirugía.	Seguimiento de 5 años donde se detectó varias veces el ctDNA. Antes de la cirugía el 27,5% eran ctDNA + siendo la tasa de recurrencia del 32,7% en estos. En los pacientes sin ctDNA detectable fueron las recurrencias del 11,6%. También el tiempo de recurrencia fue significativamente menor en pacientes con ctDNA + (HR= 3,58, 95% IC 1,71-7,47).	No tiene como objetivo valorar los efectos adversos.	Biomarcador
Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer	Gong Chen et al. Mayo 2021	Estudio con pacientes con estadio II y III de cáncer de colon para evaluar el marcador ctDNA de forma postoperatoria.	n=276 pacientes. Se les tomaron 1290 muestras en total de sangre antes y después de la cirugía para evaluar el marcador.	En torno a 2-3 años después de la cirugía. Los pacientes ctDNA + eran 12 veces más probable de tener recurrencias de cáncer (HR 12,76, 95 IC% 5,39-30,2, p<0,001).	No tiene como objetivo valorar los efectos adversos.	Biomarcador
Ibero-American Consensus Review and Incorporation of New Biomarkers for Clinical Practice in	Carlos Eduardo Bonilla et al. Agosto 2023.	Revisión de la literatura realizada por oncólogos españoles y de varios países en Latinoamérica para crear recomendaciones en el uso de biomarcadores	Se han revisado artículos de varias fuentes sumado a la propia experiencia clínica de estos expertos.	Las conclusiones teóricas se exponen en la discusión.	No tiene como objetivo valorar los efectos adversos.	Biomarcador

Colorectal Cancer		en el cáncer de colon y recto.				
ERCC overexpression associated with a poor response of cT4b colorectal cancer with FOLFOX-based neoadjuvant concurrent chemoradiation	Ming-Yil Huang et al. Noviembre 2020.	Estudio con pacientes cT4b y cN1-2 con cáncer de colon que no habían respondido a ciclos de quimioterapia y con expresión de ERCC2 y/o ERCC1.	n=20 pacientes. Se les dio una terapia de quimioterapia neoadyuvante con FOLFRI y se objetivó la respuesta posterior.	5 años de seguimiento. El 70% de los pacientes fueron resecables tras la quimioterapia. Asociándose en el estudio la sobreexpresión de ERCC1 con la mala respuesta a la quimioterapia.	Se observaron efectos adversos de grados 1-3 comunes para estos tratamientos (diarrea, anemia, leucopenia, reacciones dermatológicas ...).	Biomarcador
Prognostic Value of EGFR Expression for Patients With Stage III Colorectal Cancer Receiving Fluoropyrimidine Metronomic Maintenance Therapy After Radical Resection and Adjuvant Oxaliplatin-Based Chemotherapy	Ching-Wen Huang et al. Septiembre 2021	Estudio con pacientes en estadio III de cáncer de colon que expresaban EGFR.	n= 197 pacientes A todos se les realizó una cirugía radical con FOLFOX adyuvante. -Grupo intervención: quimioterapia de mantenimiento con capecitabina oral. -Grupo control: observación	5 años de seguimiento. El uso de este quimioterápico de forma metacrónica fue un factor independiente asociado al pronóstico de la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad. Diferencias significativas fueron encontradas en cuanto a la mejoría de la supervivencia en los pacientes que recibían esta quimioterapia y	No recoge de manera detallada los efectos adversos de la quimioterapia metacrónica.	Biomarcador

				que expresaban EGFR.		
Effect of Celecoxib vs Placebo Added to Standard Adjuvant Therapy on Disease-Free Survival Among Patients With Stage III Colon Cancer: The CALGB/SWOG 80702 (Alliance) Randomized Clinical Trial	Jeffrey A Meyerhardt et al. Abril 2021	Ensayo clínico aleatorizado en fase III realizado en varios centros de EEUU y Canadá con pacientes con cáncer de colon en estadio III que posteriormente se relacionó con la mutación PIK3CA.	n= 2526 pacientes -Grupo control: cirugía + Quimioterapia FOLFOX + placebo -Grupo experimental: cirugía + Quimioterapia FOLFOX + celecoxib	5 años de seguimiento. La supervivencia global a los 5 años fue del 84,3% con celecoxib frente al 81,6% de placebo (HR 0,86, 95% IC 0,72-1,04, p=0,13).	En los tratados con celecoxib aumentó el número de pacientes con hipertensión y con niveles de creatinina aumentados.	Biomarcador
Glycemic traits and colorectal cancer survival in a cohort of South Korean patients: A Mendelian randomization analysis	So Yon Jun et al. Marzo 2024.	Estudio de cohortes en la Universidad de Corea del Sur con pacientes con Cáncer de colon en estadio II y III.	n= 509 casos. Se fueron analizando los rasgos glucémicos de los pacientes durante el tratamiento y seguimiento de los mismos.	5 años se seguimiento. El análisis mostró como los niveles de HbA1c se asocian a un nivel pobre de supervivencia global a los dos años (p=0,02).	No tiene como objetivo valorar los efectos adversos.	Biomarcador

DISCUSIÓN

Guías actuales

El manejo del cáncer de colon localmente avanzado ha experimentado importantes innovaciones en años recientes, impulsadas por la búsqueda de mejorar los resultados oncológicos más allá de lo obtenido con el paradigma tradicional de cirugía seguida de quimioterapia. Los hallazgos de esta revisión confirman que la estrategia estándar vigente continúa siendo la base del tratamiento y ha producido avances sustanciales en la supervivencia durante las últimas décadas. No obstante, persiste una proporción considerable de pacientes que sufren recaídas locorregionales o a distancia a pesar de ese tratamiento óptimo, lo que justifica la exploración de estrategias perioperatorias más agresivas o novedosas para el CCLA.

Se comenzará exponiendo las guías clínicas actuales para el tratamiento del cáncer de colon localmente avanzado, con el objetivo de contextualizar las recomendaciones terapéuticas vigentes basadas en la mejor evidencia disponible. Se desarrollará la técnica quirúrgica que se usa actualmente, considerada el pilar fundamental en el manejo curativo de esta neoplasia y a continuación se analizará la quimioterapia adyuvante. Asimismo, se discutirán las principales líneas de investigación en curso dirigidas a optimizar la eficacia del tratamiento adyuvante, mejorar la estratificación del riesgo y avanzar hacia una terapia más personalizada.

Cirugía

Siempre que sea posible se realizará una intervención quirúrgica electiva, con el objetivo de lograr una resección curativa. Esta se define como la extirpación completa del tejido tumoral, con confirmación histopatológica de márgenes libres de enfermedad (resección R0). El objetivo quirúrgico principal es la exéresis del tumor primario junto con cualquier afectación locorregional, incluyendo estructuras adyacentes si están infiltradas. Para un tumor de colon en la actualidad, según las guías, se acepta un margen de tejido sano de 5 cm proximal y 2 cm distal al tumor, si bien en la práctica clínica estos márgenes suelen ser más amplios. La extensión de la resección dependerá del segmento colónico afectado. La resección debe ser completa siempre que sea técnicamente posible, incluyendo las estructuras adyacentes infiltradas por el tumor. En ocasiones, la inflamación reactiva en tejidos vecinos puede simular invasión tumoral, lo que no necesariamente implica irresecabilidad.²

En función de la localización tumoral, se realizan distintas técnicas quirúrgicas:

- **Carcinoma de colon derecho:** se indica hemicolectomía derecha, incluyendo aproximadamente 10–15 cm de íleon terminal. La reconstrucción del tránsito intestinal se realiza mediante una ileotransversostomía, que puede ser término-lateral, latero-lateral o término-terminal.²
- **Carcinoma de colon izquierdo:** se indica hemicolectomía izquierda, con anastomosis término-terminal colo-cólica o colo-rectal.²

Actualmente, la mayoría de las resecciones se llevan a cabo mediante cirugía laparoscópica o robótica, abordajes que han demostrado ventajas en términos de menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria y recuperación funcional más rápida. Aunque requiere mayor tiempo quirúrgico en sus fases iniciales, este se reduce progresivamente con la experiencia y entrenamiento del equipo quirúrgico.²

La estadificación preoperatoria es fundamental para la planificación quirúrgica de los tumores locamente avanzados. En este sentido, la investigación se centra en la incorporación de tecnologías avanzadas de imagen. Un estudio recientemente propuesto en 2024 plantea el uso de modelos tridimensionales generados a partir de imágenes procesadas mediante reconstrucción digital (3D-IPR). El objetivo es proporcionar una visualización detallada del tumor y de sus relaciones anatómicas con las estructuras adyacentes, permitiendo así una planificación quirúrgica más precisa y personalizada. Estos modelos 3D permiten obtener métricas exactas del volumen tumoral y su relación espacial con órganos, vasos o tejidos circundantes, lo que facilita la toma de decisiones intraoperatorias y podría incrementar la probabilidad de lograr resecciones oncológicas completas (R0). Además, esta tecnología contribuiría a una clasificación más precisa de la enfermedad residual y, por tanto, a una mejor estratificación postoperatoria. En caso de validarse clínicamente, será una herramienta clave para mejorar la estadificación objetiva, minimizando el riesgo de sobretratamiento o infraestimación de la enfermedad, problemas recurrentemente señalados en la literatura actual. Numerosos ensayos clínicos destacan la falta de sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagen convencionales para valorar de forma exacta la extensión locorregional del tumor, lo que limita la precisión del tratamiento quirúrgico y sistémico. El uso de estas tecnologías avanzadas podría representar un cambio significativo hacia una cirugía guiada por imagen de alta precisión, más segura y eficaz.⁴

En ocasiones el tumor puede debutar con complicaciones como, obstrucción intestinal, perforación con peritonitis o hemorragia digestiva baja, situaciones que constituyen una urgencia quirúrgica. En estos contextos, el objetivo sigue siendo la resección tumoral amplia, pero las condiciones locales (inflamación, contaminación peritoneal, colon no preparado) y la situación clínica del paciente condicionan el abordaje. En casos seleccionados, se opta por una colostomía de descarga como medida paliativa, especialmente en el contexto de obstrucción.²

Quimioterapia adyuvante

La supervivencia oncológica tras la realización de cirugía exclusiva depende estrechamente de la extensión patológica de la enfermedad. Cuando no se realiza un tratamiento sistémico adyuvante, las tasas de recidiva y mortalidad son elevadas especialmente en presencia de afectación ganglionar o invasión local avanzada. Por ello, en pacientes con estadios III y II de alto riesgo, las guías de práctica clínica internacionales (ESMO, NCCN, entre otras) recomiendan quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas + oxaliplatino por 3 a 6 meses. Esta recomendación se basa en ensayos clínicos que demostraron una mejoría de en torno al 10-15% en la supervivencia a 5 años con quimioterapia posoperatoria en comparación con solo cirugía.²

No obstante, el esquema óptimo de quimioterapia adyuvante ha sido objeto de investigación y ha sufrido cambios a lo largo de los años. El estudio colaborativo “IDEA” examinó la duración de la terapia (3 vs 6 meses) en más de 12.000 pacientes con cáncer de colon en estadio III. El estudio comparó a su vez los regímenes quimioterápicos FOLFOX y CAPOX. Sus resultados sugirieron que, en pacientes de riesgo bajo (estadios III con pocos ganglios positivos, pT1-3 N1), 3 meses de CAPOX (capecitabina/oxaliplatino) pueden ofrecer un beneficio casi equivalente a 6 meses, mientras que en casos de riesgo alto (pT4 y/o N2) se observó una ligera disminución de eficacia con 3 meses, por lo que se sigue recomendando 6 meses completos especialmente si se usa FOLFOX. En la práctica actual, esta evidencia ha conducido a individualizar la duración del tratamiento adyuvante según el riesgo, con tendencia a acortar la quimioterapia en pacientes seleccionados para minimizar toxicidades sin comprometer la eficacia.⁵

Dada la eficacia de la capecitabina en estadios avanzados de cáncer de colon hay ensayos clínicos actualmente comparando el uso de FOLFOX contra una terapia de oxaliplatino/capecitabina llamada XELOX. Una ventaja clara para los pacientes derivada de esta terapia es que para su administración no se necesita colocar catéteres ni infusiones administrándolo cada 3 semanas en vez de cada 2.²

Otro aspecto relevante del tratamiento adyuvante es la biología molecular del tumor. Por ejemplo, en tumores dMMR/MSI-H estadio II, varios estudios han indicado que la quimioterapia adyuvante con 5-FU aporta escaso o nulo beneficio en la supervivencia. En consecuencia, las guías no suelen recomendar quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon estadio II con inestabilidad de microsatélites, a menos que existan otras características de muy alto riesgo como que son los que debutan con obstrucciones o perforaciones, los que son pobremente diferenciados y los que presentan invasión linfática. A estos pacientes si no hay contraindicaciones de otro tipo se les suele poner el tratamiento con FOLFOX.^{4,2}

Dado que los resultados de la quimioterapia adyuvante no han demostrado una mejora significativa en la supervivencia, los estudios actuales tienden a centrarse en la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos que puedan ofrecer mejores resultados. La terapia neoadyuvante está emergiendo como un gran recurso terapéutico combinando distintos tipos de tratamientos para mejorar las tasas de respuestas. A continuación, se detallarán las nuevas líneas de tratamiento que han aparecido estos últimos años con resultados más alentadores y que vislumbran una modificación futura.

Quimioterapia Neoadyuvante (preoperatoria)

A pesar de los avances terapéuticos, el pronóstico del cáncer de colon localmente avanzado continúa siendo limitado, especialmente en estadios más avanzados. Según datos actuales, la supervivencia global a cinco años es aproximadamente del 66,7% para el estadio IIA y desciende hasta el 12,9% en el estadio IIIC, lo que justifica el creciente interés en desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que mejoren estos resultados.² La quimioterapia neoadyuvante persigue reducir el volumen tumoral antes de la cirugía, facilitar resecciones oncológicas completas y disminuir el riesgo de recurrencia local y a distancia.

Uno de los estudios pioneros en este campo ha sido el ensayo clínico FOXTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin and Targeted Receptor Preoperative Therapy), el cual marcó un cambio de paradigma al demostrar el potencial de la quimioterapia preoperatoria en el cáncer de colon, una práctica previamente reservada a casos seleccionados.⁶

Este ensayo evaluó la eficacia y seguridad de un esquema neoadyuvante basado en fluoropirimidinas y oxaliplatino administrado durante 6 semanas previas a la cirugía en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado. Los resultados mostraron una reducción significativa del estadio tumoral en el análisis histopatológico postoperatorio, así como una disminución del número de resecciones incompletas (R1 o R2).⁶

Además, el estudio evidenció una mejoría en el control de la enfermedad a los 2 años, con una regresión histológica del tumor en el 59% de los pacientes que recibieron el tratamiento neoadyuvante. Esta regresión se correlacionó con una reducción estadísticamente significativa en los estadios T y N, lo que sugiere un efecto directo sobre la carga tumoral.⁶

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la respuesta histológica al tratamiento neoadyuvante puede actuar como un marcador pronóstico de recurrencia y servir de base para estrategias terapéuticas individualizadas en el futuro.⁶

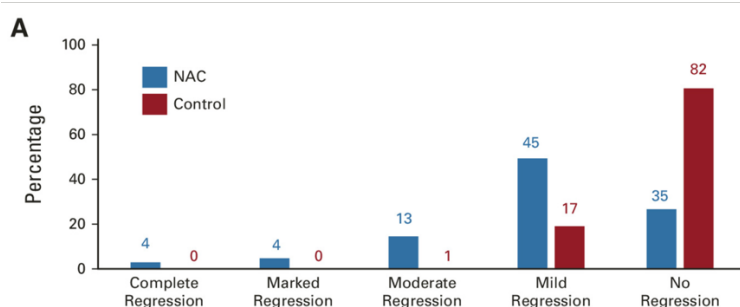


Figura 1. Grado de regresión tumoral tras el tratamiento.⁶

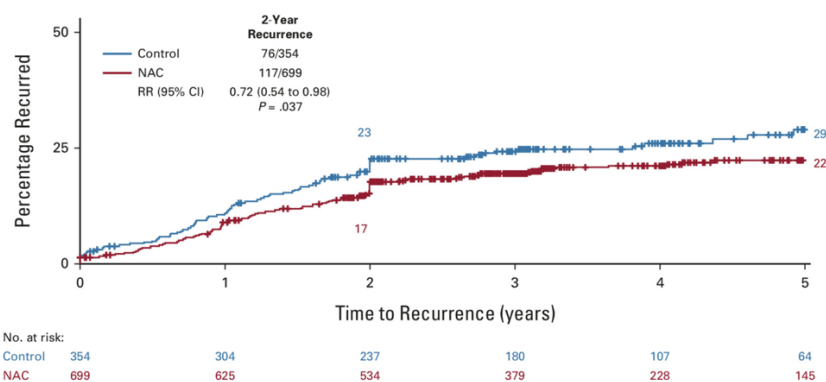


Figura 2. Riesgo de recurrencias o persistencia de la enfermedad a los dos años.⁶

Por tanto, los hallazgos de este estudio sugieren que el uso de quimioterapia neoadyuvante mejora la respuesta tumoral y reduce la recurrencia sin asociarse a un aumento significativo de la toxicidad o eventos adversos relacionados con el tratamiento. Sin embargo, requiere un seguimiento mayor en el tiempo que dos años y más estudios para determinar el verdadero impacto del uso de esta terapia.⁶

A raíz de los resultados positivos obtenidos, el estudio FOxTROT, ha evolucionado hacia una nueva fase de investigación, con el objetivo de optimizar la terapia neoadyuvante mediante la incorporación de tratamientos dirigidos. En esta fase, se evaluó la adición de panitumumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)) al esquema estándar de FOLFOX en el contexto neoadyuvante, en pacientes con tumores KRAS wild-type. Fue el primer estudio en buscar una terapia neoadyuvante selectiva a determinados biomarcadores. Para ello, realizó a los pacientes una secuenciación genética para ver y dividir en grupos los distintos tipos de mutaciones para así establecer conclusiones de cómo les afectaba este tratamiento dependiendo de la mutación encontrada.⁷

Incluyeron 269 pacientes KRAS wild-type. De estos, en 232 se disponía de datos completos sobre el perfil molecular RAS/BRAF. El análisis genético reveló que 22 pacientes presentaban mutaciones en RAS, 41 en BRAF, y 169 eran RAS/BRAF wild-type. Además, se evaluó la expresión de los ligandos EREG (epiregulina) y AREG (amfiregulina), detectándose 74 pacientes con sobreexpresión de al menos uno de estos ligandos, lo que ha sido propuesto como un potencial biomarcador predictivo de respuesta a terapias dirigidas contra EGFR. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de tratamiento:⁷

- **Grupo control:** quimioterapia peroperatoria con FOLFOX (fluoropirimidina + oxaliplatino).⁷
- **Grupo experimental:** FOLFOX combinado con panitumumab en la fase preoperatoria.⁷

El protocolo sufrió un cambio debido a la publicación del estudio PETACC 8 que mostró como el panitumumab no tenía éxito en la terapia adyuvante en pacientes KRAS wild-type. Debido a esto se limitó el uso de panitumumab al periodo neoadyuvante.⁷

En los pacientes RAS/BRAF wild-type se pudo observar cómo en el grupo experimental se reducía las recurrencias tumorales al compararlo con el grupo control, con una diferencia del 12% de recurrencia respecto al 21%. Dentro de estos pacientes seleccionados había un grupo con hiperselección de EREG/AREG donde también se observó una disminución incluso mayor de las recurrencias con el uso de panitumumab.⁷

La conclusión que se obtiene en el estudio es que hay una clara disminución en las recurrencias y por tanto en la supervivencia libre de enfermedad al añadir panitumumab en pacientes RAS/BRAF wild-type aunque no se ve reflejado de forma significativa en la supervivencia a largo plazo teniendo los pacientes con hiperexpresión de EREG/AREG los mejores resultados a largo plazo.⁷

Debido a estos resultados, más estudios se van a llevar a cabo en los próximos años relacionados con el estudio molecular, incluyendo nuevas fases del estudio FOxTROT. Además, es urgente realizar un estudio adecuado para establecer el rol de los anti-EGFR en este tipo de pacientes ya que si existe evidencia en los cánceres metastásicos de su beneficio, pero no sabemos el papel que pueden jugar en estos pacientes.⁷

El estudio OPTICAL fue un ensayo diseñado para comparar el efecto de quimioterapia mFOLFOX6 o CAPOX de forma neoadyuvante respecto a la cirugía inicial. Durante el seguimiento el 82,1% del grupo que recibieron neoadyuvancia frente al 77,5% de los que recibieron cirugía inicialmente estaban libres de enfermedad, pero sin lograr una significación clara estadística. Como conclusiones establecieron que la neoadyuvancia no mostraba tanto beneficio como el imaginado, aunque si aseguraban que era completamente segura para los pacientes siendo una opción viable, aunque se necesitaba más evidencia y esquemas más definidos para aplicarla.⁸

A nivel español se ha impulsado la creación del ensayo clínico multicéntrico ELECLA que busca evaluar la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado centrándose en determinar si administrando quimioterapia antes de la cirugía se incrementa la supervivencia libre enfermedad a los 2 y 5 años postoperatorios. Busca compararlo con el enfoque tradicional de quimioterapia adyuvante. Los resultados finales de este estudio aún no están publicados de forma oficial sin embargo se publicó un metaanálisis de la Universidad de Navarra.⁹

En dicho metaanálisis, que incluyó un total de 2.120 pacientes procedentes de diversos estudios internacionales, se observó que la administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía se asociaba con una reducción en el riesgo de recidiva tumoral y una menor probabilidad de resección quirúrgica incompleta (R1/R2), en comparación con el tratamiento convencional. Importante destacar, además, que no se evidenció un incremento en las tasas de complicaciones postoperatorias, lo que respalda la seguridad del abordaje neoadyuvante.¹⁰

Respecto a la supervivencia libre de enfermedad, los datos indicaron una SLE del 79% en los pacientes tratados con neoadyuvancia, frente a un 72% en aquellos que fueron intervenidos

quirúrgicamente como primera línea de tratamiento, lo que sugiere un potencial beneficio clínico relevante.¹⁰

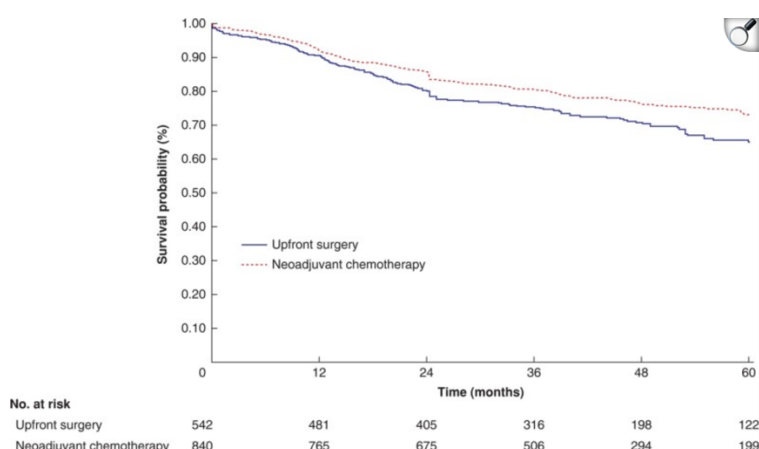


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier que compara la supervivencia en ambos grupos analizados en el metaanálisis.¹⁰

En el estudio participan 18 hospitales de 11 comunidades autónomas para conseguir una perspectiva nacional. Los objetivos permitirán evaluar si la quimioterapia neoadyuvante más la cirugía y quimioterapia complementaria aumenta la supervivencia libre sin enfermedad en comparación con el tratamiento estándar. A su vez busca comparar la morbimortalidad postoperatoria tras dar el tratamiento neoadyuvante, analizando la toxicidad del mismo. También valorar la respuesta del TAC para determinar y diagnosticar adecuadamente la respuesta terapéutica.⁹

El tratamiento neoadyuvante se basará en 3 ciclos de XELOX cada 21 días durante 9 semanas. Después de 4 semanas tras el fin de la quimioterapia se realizará la cirugía. Se podrá sustituir el XELOX por 5 ciclos de FOLFOX. Dado que hay varios estudios que no apoyan añadir oxaliplatino a mayores de 70 años se puede usar como alternativa 3 ciclos de capecitabina en monoterapia. Después de la cirugía entre 4 y 8 semanas se completará con quimioterapia adyuvante según la estadificación inicial. Se empleará para ello FOLFOX en 5 ciclos.⁹

En contraposición el grupo control se tratará de forma estándar, con terapia adyuvante. Se basará en una cirugía oncológica y seguidamente una quimioterapia adyuvante al cabo de entre 4 y 8 semanas después la intervención. Se recomienda una pauta de XELOX de 8 ciclos, pudiéndose sustituirse por una de 12 ciclos de FOLFOX.⁹

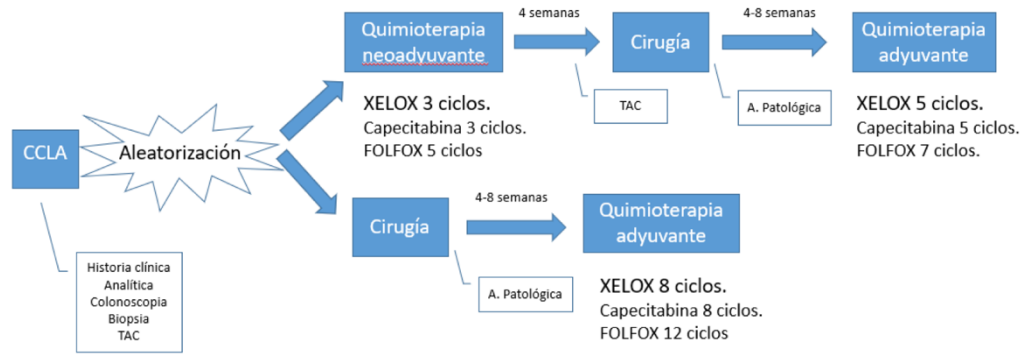


Figura 4. Resumen protocolo establecido ensayo ELECLEA.⁹

El seguimiento se hará a cargo de Cirugía General y Oncología cada 3 meses pidiendo marcadores tumorales y un TAC cada 6 meses. Al cabo de 1 año se hará una colonoscopia. Si se objetivan pólipos se repetirá a los 2 años y si no a los 5 años. A partir del 3 año hasta el 5 la revisión será semestral con marcadores de tumores y TAC, hasta completar los 5 años de seguimiento.⁹

Otro estudio multicéntrico que tuvo bastante repercusión fue realizado en Francia. Este estudio (PRODIGE 22) incluyó pacientes que fueron aleatoriamente divididos para recibir de terapia adyuvante FOLFOX después de una cirugía y otro grupo que recibió la terapia FOLFOX perioperatoria (antes y después de la cirugía). Además, se añadió un tercer brazo de pacientes RAS wild-type donde se añadió de forma neoadyuvante a la terapia FOLFOX el cetuximab.¹¹

El brazo de pacientes con FOLFOX más cetuximab tuvo que ser detenido debido a la poca eficacia encontrada en este tratamiento. Debido a esto, los pacientes restantes fueron de los que se extrajeron las conclusiones del estudio. El estudio presentó una regresión tumoral significativa del 44% en los grupos de intervención versus al 8% en el control con una clara significación estadística.¹¹ Sin embargo, si se analizan los estudios más a largo plazo vemos que en ningún parámetro de los presentados en el estudio se consiguen la significación estadística. Ambos grupos tuvieron una supervivencia global de 90,4% sin encontrarse por ello una diferencia clara.¹²

Por tanto, con estos datos se saca la conclusión de que el uso de FOLFOX de forma preoperatoria no se asocia a una mayor supervivencia a largo plazo, pero si se asoció con una regresión patológica mayor del tumor, con una tendencia a la reducción del estadio tumoral tras la misma y una disminución de las recaídas del mismo.¹²

Uno de los problemas de estos estudios han sido que hay una serie de pacientes que presentan una deficiencia en la reparación de ADN (dMMR; Mismatch repair deficiency). En estos pacientes en el estudio FOxTROT se vio solo un beneficio del 7% con estos regímenes de quimioterapia neoadyuvante en comparación con los protocolos ya existentes. Esto como se puede observar es un beneficio menor que en los pacientes sin esta deficiencia, que el estudio FOxTROR se hablaba de un beneficio del 12%. Esta deficiencia en la reparación es encontrada en torno a 15% de cánceres no metastásicos y estos dMMR son manejados a día de hoy por las guías clínicas de forma similar a los tumores pMMR (mismatch repair proficient). Estos defectos en la reparación del DNA se pueden identificar por la pérdida de las proteínas MMR con el uso de análisis inmunohistoquímicos o con la detección de la inestabilidad de los microsatélites usando una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Actualmente, pacientes en estadio III dMMR se

tratan con cirugía seguidos de terapia adyuvante con quimioterapia, al igual que los que no presentan la mutación. Por ello, varios estudios se han ido desarrollando para identificar mejores líneas de tratamiento en estos pacientes.⁶

Inmunoterapia neoadyuvante

Debido a este grupo de pacientes donde la quimioterapia neoadyuvante parece que disminuye su efecto apareció una plataforma llamada NICHE que a través de los últimos años ha desarrollado varios ensayos clínicos para encontrar la mejor forma de tratar a estos pacientes. La plataforma NICHE buscó evaluar la terapia neoadyuvante usando inmunoterapia en pacientes con cáncer de colon con dMMR. La hipótesis que se manejaba en este estudio es que un bloqueo con CTLA-4 sumado con un bloqueo PD-1 sería seguro y beneficioso para estos pacientes. Por tanto, el estudio NICHE evalúa la eficacia de combinar inmunoterapicos de forma neoadyuvante en el cáncer de colon localmente avanzado con presentar una deficiencia en el emparejamiento del ADN (dMMR).¹³

En el estudio NICHE-2 se incluyeron a 115 pacientes con estas características descritas previamente a los que les dieron una dosis de ipilimumab y dos dosis de nivolumab antes de ser sometidos a una intervención quirúrgica. El éxito del estudio se vio claramente marcado por una respuesta patológica significativa en el 98% de los pacientes. Dentro de estos casi el 68% tuvieron una respuesta completa y en el 95% de los pacientes tuvieron menos del 10% del tumor restante viable.¹³

En estudios previos, se habían incluido 32 pacientes donde se vieron respuestas en el 100% de ellos con la inmunoterapia. En este estudio actual se vio una disminución del 2% pero con un aumento del tamaño muestral de hasta 115. Por ello, como conclusión se obtuvo que la terapia neoadyuvante de nivolumab más ipilimumab presentaba un perfil de seguridad adecuado llevando a la respuesta patológica completa en un elevado número de casos.¹³

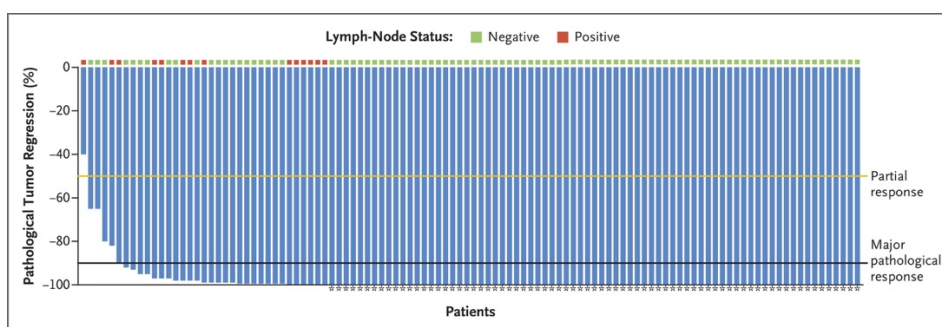


Figura 5. Respuesta patológica de los pacientes en el estudio NICHE-2 sometidos a inmunoterapia.¹³

Table 2. Pathological Responses among Patients in the Efficacy Analysis.*	
Residual Viable Tumor	Patients (N = 111) no. (%)
≤50% Residual viable tumor	109 (98)
≤10% Residual viable tumor: major pathological response	105 (95)
0% Residual viable tumor: complete pathological response	75 (68)
11–49% Residual viable tumor: partial pathological response	4 (4)
≥50% Residual viable tumor, indicating lack of pathological response	1 (1)
Unable to be evaluated†	1 (1)

* For patients with a synchronous second tumor in the colon, the response observed in the tumor with the highest baseline stage is shown.

† In one patient, the tumor bed could not be determined, and therefore, the percentage of residual viable tumor could not be calculated.

Figura 6. Datos detallados tras el análisis del porcentaje de respuestas que tuvieron los pacientes en el NICHE-2.¹³

Dentro del estudio NICHE se incluyó hasta el 64% de los pacientes de su estudio con un estadio T4 en las pruebas radiológicas. En este grupo también se observó una mejoría en la respuesta patológica aumentando a su vez los pacientes que tenían respuestas completas. De estos pacientes incluidos en el estudio solo 3 tuvieron que recibir quimioterapia adyuvante. A pesar del alto porcentaje de pacientes con tumores de riesgo elevado para recurrencias y la omisión de tratamiento adyuvante quimioterápico hasta la fecha no se han aparecido recurrencias en ninguno de los pacientes.¹³

De esta manera, se podría plantear un estudio aleatorizado en estos pacientes con cáncer de colon localmente avanzado dMMR para ver la diferencia entre usar quimioterapia o inmunoterapia en neoadyuvancia. Sin embargo, el propio estudio NICHE habla de lo poco ético que sería este estudio debido a la gran diferencia que tenemos en ambos grupos de pacientes. Hablamos del 7% de beneficio en el uso de quimioterapia en contra del 93% de respuesta con inmunoterapia si cogemos el mínimo valor del intervalo de confianza del 95%. Con estos datos en la mano, la diferencia es sustancialmente grande para dar a un grupo de pacientes un beneficio tan mínimo a priori.¹³

Un problema encontrado con este estudio es que se usó la estadificación radiológica que puede ser un poco imprecisa en algunos casos, pudiendo llevar a un sobretratamiento por una sobreestimación de estos tumores, como a la hora de evaluar los ganglios linfáticos. En este estudio el 64% de los pacientes tenían un cT4 y el 67% de los tumores fueron evaluados como ganglio positivo inicialmente. El estudio habla de un 25% de sobreestadificación en el caso de los ganglios linfáticos. Es verdad que en el caso de estos pacientes cuando se hace terapia adyuvante quimioterápica también se está igual sobretratando en muchos casos ya que estos dMMR muchos no tendrán casi beneficios del uso de esta terapia así que se puede hablar de un error asumible a la hora de valorar tratamientos en este tipo de pacientes.¹³

En 2024 se realizó el estudio NICHE-3 donde se evaluó la combinación de otro tipo de inmunoterapia distinto al NICHE-2. En este se usó la combinación de nivolumab y relatlimab

como tratamiento neoadyuvante en pacientes de colon localmente avanzado con dMMR. Los resultados también fueron favorables en un 97% de los pacientes con una respuesta patológica significativa teniendo el 68% una respuesta completa.¹⁴

Para el desarrollo de este estudio se basaron en los datos obtenidos de los estudios de melanomas para aplicar en el cáncer de colon un protocolo con anti-PD-1 y anti-LAG-3.

El LAG-3 es un checkpoint inmune frecuentemente expresado en linfocitos T después de una estimulación prolongada por antígenos y es indicativa de agotamiento de las células T. La unión de este receptor con función inhibitoria a las moléculas del complejo de histocompatibilidad II reduce la proliferación y activación de células T, al mismo tiempo que promueve las propiedades de las células T reguladoras, lo que hace que el LAG-3 sea un objetivo terapéutico prometedor. En el caso del melanoma se ha visto como esta combinación ha dado resultados tanto en estudios en fases avanzadas como incluso en fases tempranas teniendo un perfil de seguridad mejor que otras combinaciones. Estudios previos han demostrado que en el cáncer de colon hay una elevada expresión de LAG-3 en los linfocitos infiltrantes en el tumor. Por ello en este estudio se plantea el uso de estos fármacos.¹⁴

Ambos estudios (NICHE-2, NICHE-3) han mostrado una asociación similar con unas tasas en torno al 95% de respuesta significativa y al 68% de respuesta total sin ninguna recurrencia en el seguimiento durante 26 meses en ambos estudios. Lo que no está claro aún es que si en el uso de neoadyuvancia con inmunoterapia la terapia combinada con dos fármacos como en estos estudios supera el uso de monoterapia. Solo algún estudio pequeño en monoterapia con anti-PD-1 tiene resultados prometedores con respuestas entre el 53% al 88% pero aun así son datos inferiores a los obtenidos en los estudios NICHE. Por otro lado, el uso de terapias combinadas se asocia a un aumento de la toxicidad que el uso de monoterapia. Pese a esto, en este estudio se observa cómo tiene un perfil de seguridad aceptable.¹⁴

Como se concluye con los datos del NICHE-2 el uso de las pruebas radiológicas para valorar la respuesta después de la neoadyuvancia es a veces inadecuada. De forma complementaria se deben incluir otras formas de diagnosticar y monitorizar. Entre ellas, detectar el ADN circulante, PET-TC y el uso de colonoscopias pueden ser alternativas adecuadas para mejorar este parámetro. Todo ello puede mejorar la certeza de la respuesta.¹³

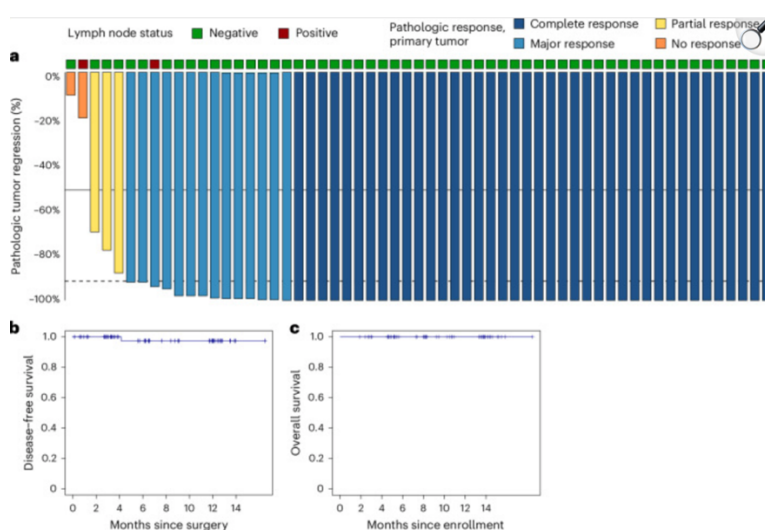


Figura 7. A) Respuesta patológica encontrada en los distintos pacientes sometidos al estudio NICHE-3. B) Curva de Kaplan-Meier para el tiempo de supervivencia libre de enfermedad. C) Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global de los pacientes en este estudio.¹⁴

Un estudio observacional retrospectivo realizado en 2023 en China incluyó pacientes con un estadiaje T4b teniendo algunos de estos pacientes dMMR (el 27,6% del total). En el estudio asociaron estos cánceres con tumores menos agresivos y con menor probabilidad de metastatizar a distancia. Como en los otros estudios se vio que a través de la inmunoterapia se podía mejorar la supervivencia de estos pacientes y usarla para la preservación de órganos. Esta preservación de órganos busca que los cirujanos puedan hacer las mínimas resecciones posibles de tejido tumoral para evitar los efectos deletéreos de grandes cirugías de colon en los pacientes.¹⁵

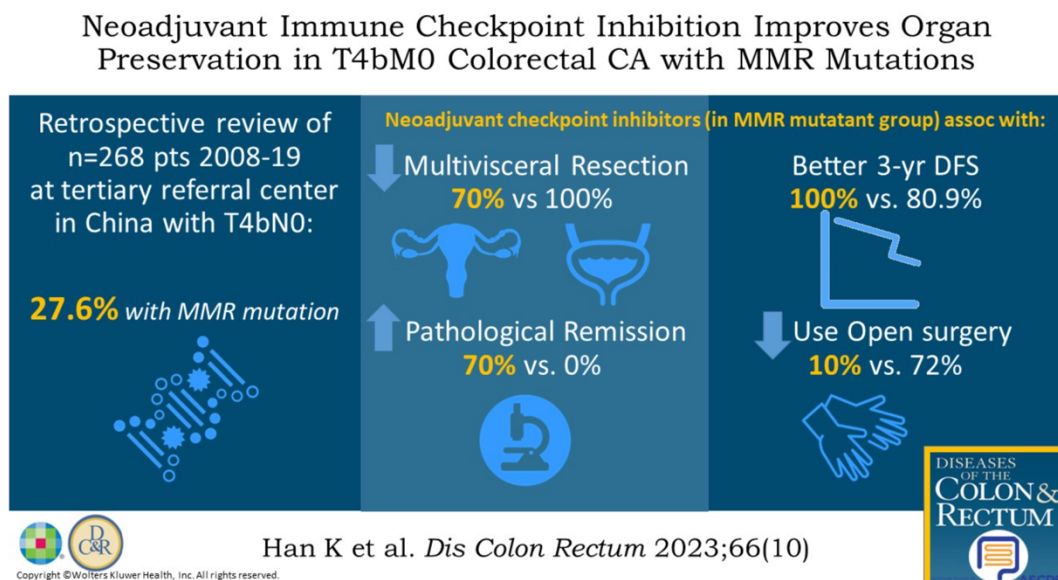


Figura 8. Resumen de las conclusiones obtenidas en el estudio de forma gráfica.¹⁵

Un estudio danés comenzó en 2023 con una duración estimada de 3 años. Este estudio ha propuesto el tratamiento con una dosis de pembrolizumab de forma neoadyuvante a la cirugía. A las 5 semanas de dar la inmunoterapia se reevaluará con una endoscopia y un TC para ver la respuesta tumoral antes de la intervención. Después de la cirugía también se les hará un seguimiento al año y a los 3 años con TC. El objetivo que buscan es ver el número de pacientes con una respuesta patológica completa y la seguridad que tiene dar este tratamiento con las complicaciones postquirúrgicas encontradas. También buscan encontrar algún biomarcador que pueda determinar que pacientes logran esa respuesta completa para así saber que grupo de pacientes tendrían aún más beneficio de este tratamiento de entrada. El estudio ya ha sido aprobado y se publicaran los datos cuando se tengan los resultados del mismo.¹⁶

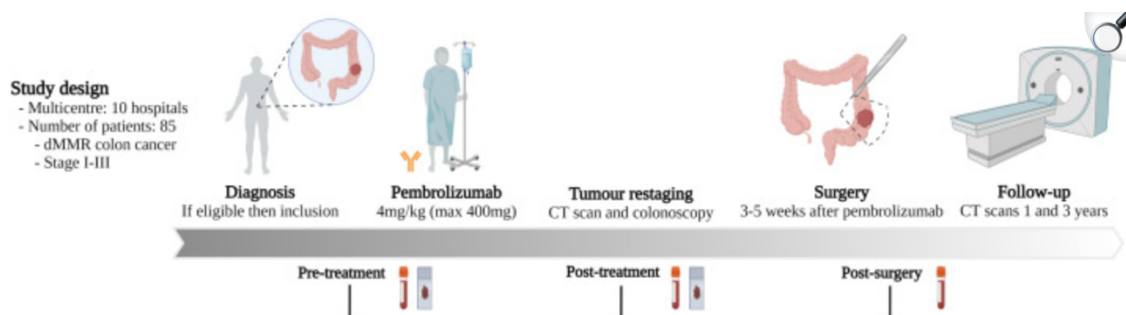


Figura 9. Diseño del estudio danés para evaluar el uso del Pembrolizumab.¹⁶

Por todo ello, queda claro que el uso de inmunoterapia tiene beneficios claros en este grupo de pacientes siendo este un paso más hacia la tan ansiada medicina oncológica personalizada.

Radioterapia neoadyuvante

En este tipo de cáncer la radioterapia desde siempre ha tenido un papel más limitado que la quimioterapia o la propia cirugía. Sin embargo, últimamente está ganando importancia en algunos contextos y se empieza a tener ciertos estudios al respecto. Sobre todo, en pacientes con enfermedad localmente avanzada o compromiso ganglionar como es el caso que se ha ocupado en esta revisión.

Se puede encontrar en la bibliografía varios estudios recientes que hablan de usar terapias neoadyuvantes combinando la quimioterapia con la radioterapia en estos tipos de pacientes. Se busca en pacientes que tengan tumores avanzados mejorar la resecabilidad de estos tumores en la cirugía a la que se van a someter después de este tratamiento neoadyuvante.¹⁷

Estos estudios se han realizado motivados por congresos multidisciplinarios sobre el cáncer que hablaban de pacientes con cáncer de colon localmente avanzado que presentaban resecciones incompletas tras las cirugías y deberían de crearse terapias neoadyuvantes basadas también en radioterapia para intentar mejorar esto.¹⁷

Un estudio realizado en 2021 buscó ver precisamente como una neoadyuvancia basada en quimioterapia y radioterapia puede mejorar la resecabilidad en la posterior cirugía en cánceres de colon que están localmente avanzados siendo irresecables o estando en el límite en el momento del diagnóstico. Buscan ver como la radioterapia puede favorecer a reducir el tamaño tumoral y dar la posibilidad de una cirugía curativa aumentando así la supervivencia. Estos pacientes recibieron una quimioterapia basada en capecitabina o 5-FU sumado a una radioterapia de forma preoperatoria. Realizándose después una resección completa del tumor con una quimioterapia adyuvante. El estudio concluyó con una tasa de resección R0 tras la cirugía que fue del 83% y una supervivencia global a los 3 años del 75,8%. Sobre todo, se vio que se redujeron las resecciones multiviscerales ya que se fue más conservador durante la cirugía y con una toxicidad manejable y asumible.¹⁸

Este estudio busca realizar esta terapia neoadyuvante tan intensiva ya que aseguran que lo más importante en el tratamiento de estos tumores es conseguir un tumor que sea resecable completamente a la hora de hacer la cirugía. Debido a esto, el tratamiento se focaliza en tumores local y regionalmente avanzados para conseguir transformar en resecables a los mismos. Esta muestra con 100 pacientes analizados entre los años 2010 y 2018 es la más amplia para un estudio sobre este tema hasta la fecha y ha encontrado beneficios en el uso de esta terapia con una respuesta patológica completa en el 18% de los pacientes.¹⁸

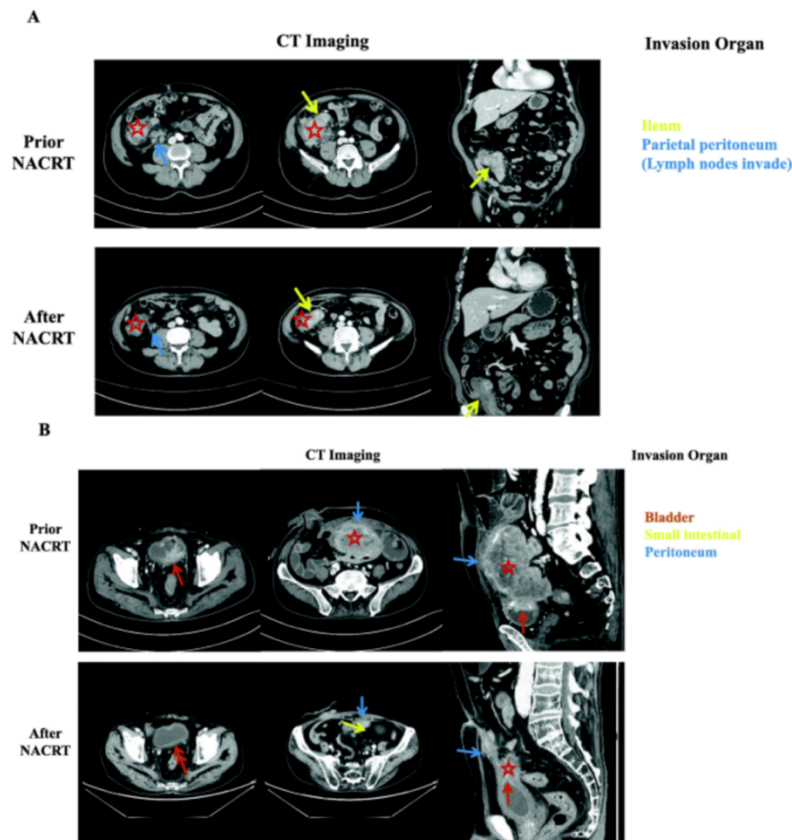


Figura 10. TAC de los pacientes antes y después de recibir la terapia neoadyuvante con quimioradioterapia en el estudio.¹⁸

En este estudio también se habla de la controversia que existe en los pacientes con dMMR ya que se comenta de que no presentan tanto beneficio. Por ello en el futuro se deben establecer protocolos que puedan llegar a unir la inmunoterapia con la radioterapia. Desde este estudio, hablan de que ellos mismo se plantean iniciar una segunda fase para establecer evidencia sobre la combinación de inmunoterapia con radioterapia.¹⁸

Más recientemente, se puede encontrar un estudio que compara el uso de la radioterapia unida a quimioterapia en un grupo de pacientes en contraposición con otro grupo donde solo se usa quimioterapia, ambos de forma preoperatoria. Se basa en un ensayo clínico realizado en 2022 donde un grupo recibía quimioterapia neoadyuvante y el otro quimio-radioterapia seguido de la cirugía y con la posibilidad de quimioterapia adyuvante si el paciente continuaba con enfermedad residual en algún caso.¹⁹

Los resultados que se publicaron hablan de que la terapia con radio-quimioterapia muestra un aumento de resecciones R0 tras la cirugía del 80% en contra posición de solo el 20% del otro grupo con una mayor supervivencia a los 3 años de los que recibieron radioterapia. Ambas fueron igual de bien toleradas sin reportar diferencias significativas en efectos secundarios.¹⁹

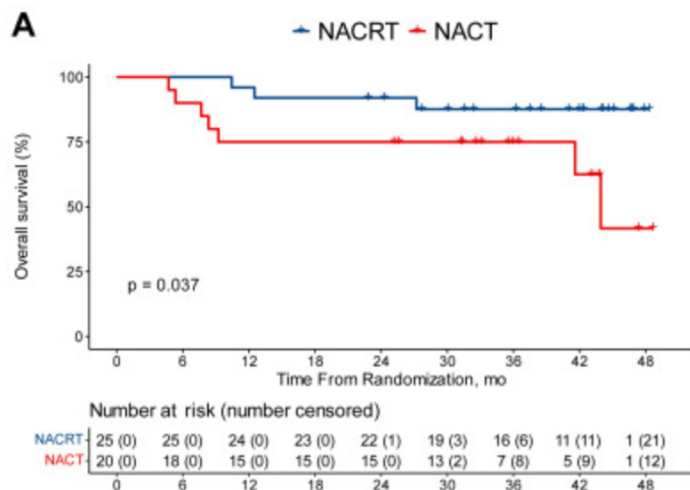


Figura 11. Tabla de Kaplan-Meier donde se ve la supervivencia global comparando NACTR (grupo con radioterapia) vs NACT (grupo solo con quimioterapia).¹⁹

Este estudio ha sido el primero en comparar directamente ambos tratamientos para manejar estos casos de inicio irresecables. Evidentemente en el estudio se marcan una serie de limitaciones como presentar una muestra no demasiado elevada, el seguimiento a corto plazo y el no estudio del estado de las mutaciones dMMR en los pacientes. Por ello este estudio se establece como un inicio para continuar por esta línea de tratamiento y no como una certeza para realizar el mismo en la clínica diaria actual.¹⁹

Por ello, se puede asumir que no está bien estandarizado el uso aún de la radioterapia en estos pacientes, pero en el futuro próximo se espera indagar más en el tema ya que si parece tener un papel importante en el tratamiento de estos tumores.

Terapia multimodal²⁰

Los resultados positivos obtenidos de estudios de plataformas como FOxTROT y NICHE hacen que cada vez se plantee más la búsqueda de la mejor combinación de tratamientos neoadyuvantes. Algunos estudios incluso se aventuran a hacer tratamientos más agresivos combinando las diferentes terapias para buscar mayores tasas de respuestas en estos pacientes.

La plataforma TORCH presentó recientemente los resultados preliminares de un estudio que realizaron con el cáncer de recto localmente avanzado consiguiendo buenos datos usando una neoadyuvancia combinada de inmunoterapia con quimioradioterapia. Debido a esto, se han aventurado a llevar esta modalidad de tratamiento en un ensayo clínico de características similares, pero en el cáncer de colon.

El ensayo TORCH-C es un ensayo diseñado para evaluar la eficacia de combinar radioterapia de curso corto con quimioterapia CAPOX con inhibidores de PD-1 en pacientes que presenten un cáncer de colon localmente avanzado con dMMR y con características de tumor avanzado como cT4 o ganglios afectados. El grupo control recibirá cuatro ciclos de CAPOX antes de la cirugía con cuatro ciclos más de quimioterapia CAPOX adyuvante. El grupo experimental recibirá radioterapia SCRT con cuatro ciclos CAPOX y con la inmunoterapia del anticuerpo serplulimab antes de la cirugía curativa y de la quimioterapia adyuvante con cuatro ciclos CAPOX.

Los desarrolladores de este estudio hablan de que al combinar estos tratamientos se puede llegar a obtener una respuesta patológica completa con la terapia neoadyuvante de entorno al 30%, siendo esta mucho superior al 4-5% que describen estudios como el FOxTROT.

Este estudio se engloba dentro de la plataforma TORCH que ha sido creada para buscar la mejor opción de tratamiento neoadyuvante en el cáncer de colon y recto. El estudio ha sido aprobado y pasará a realizarse en los próximos años.

Biomarcadores y medicina personalizada

El futuro del tratamiento del cáncer, y no solo el de colon, es hacer una medicina personalizada individualizando el tratamiento dependiendo de las características moleculares de cada tumor. Se sabe que el cáncer de colon es uno de los más diversos molecular e inmunológicamente hablando. Esto hace que la terapia neoadyuvante sea una urgencia establecerla con protocolos para estos pacientes y también la necesidad de usar biomarcadores para guiarnos en el tratamiento del mismo.

Como se ilustran en los distintos estudios de la revisión, se aboga en varios de ellos por el uso de marcadores para predecir las respuestas a determinadas terapias. El mejor ejemplo es la inestabilidad de microsatélites con la respuesta a la inmunoterapia. También en algún estudio se puede ver como se estudian mutaciones como la KRAS o la BRAF para predecir la respuesta a los quimioterápicos neoadyuvantes, pero sin un resultado tan favorecedor como en el caso de la inmunoterapia. El objetivo del futuro se basa en encontrar que marcadores nos pueden servir para establecer un régimen terapéutico más adecuado de cada tumor y a su vez definirnos mejor el pronóstico de cada paciente. También, se podría usar para el diagnóstico precoz y para el seguimiento de las recaídas de los pacientes para así conseguir tratar los tumores en estadios más precoces.²¹

En el cáncer metastásico de colon sí que se han realizado varios estudios sobre distintos marcadores y el pronóstico que les confiere, así como su mejor forma para tratarlos. Sin embargo, en el cáncer de colon localmente avanzado la investigación se encuentra en una fase inicial de búsqueda de estos marcadores pronósticos.²¹

Un biomarcador en auge para mejorar el tratamiento de estos cánceres es el uso del ADN tumoral circulante (ctADN). Es una herramienta para la detección temprana del cáncer, pero sobre todo para monitorizar la respuesta al tratamiento y valorar las recaídas. Esta medición en sangre del ADN permite ver las células residuales tras la cirugía incluso si no hay signos clínicos de recaída. Por tanto, el objetivo es usar la cuantificación de este marcador después de la cirugía para influir en las decisiones y ver la necesidad o no de quimioterapia adyuvante para así reducir el número de quimioterápicos dados innecesariamente en los pacientes sin comprometer la supervivencia libre de enfermedad.²²

Un estudio publicado en la revista de Hematología y Oncología en 2021 habla de que se analizó en ADN tumoral circulante (ctADN) en pacientes con estadio II/III de cáncer de colon. Preoperatoriamente en 154 se detectaron ctADN positivo. En el postoperatorio se detectaron 20 con positividad para el marcador. En los pacientes negativos se vio con un riesgo muy bajo de recurrencia en el futuro con un 89,4% sin recurrencias a los 2 años. Sin embargo, los positivos tenían un alto riesgo de recurrencia presentando recurrencia a los 2 años el 32,7%. Durante el estudio se vio como el ctADN fue el factor independiente y más importante para evaluar la recaída ya que tanto la positividad del mismo como los cambios dinámicos que presentaban los

pacientes de este valor estaba muy relacionado con el pronóstico. También se vio como otros marcadores tumorales como el CEA no era comparable la asociación que presentaba con la realidad del tumor como si lo era el ctADN.²²

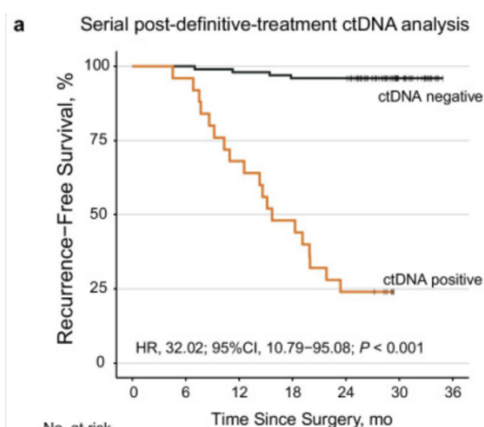


Figura 12. Curva de Kaplan-Meier que muestra la recurrencia de la enfermedad en los pacientes con ctDNA negativos y en el grupo de pacientes con ctDNA positivo.²²

A día de hoy continúa evolucionando la tecnología usada para la medición de este parámetro para evitar falsos negativos y positivos. También se busca detectarlo en tiempo real para guiar la administración de otros tratamientos. Los pacientes positivos deben de ser mandados a tratamiento adyuvante sin tener en cuenta los tratamientos previos para esta decisión. Si continúan positivos tras los ciclos de quimioterapia se debería considerar cambiar el fármaco o aumentar la dosis del mismo. El estudio habla también de la posibilidad de aumentar la frecuencia de las pruebas de imagen (TAC, PET-TAC) dependiendo de los resultados de este marcador para localizar precozmente las lesiones e incluso valorar si se podrían beneficiar de una segunda intervención quirúrgica. En cambio, para los pacientes negativos, aunque se encuentren en un estadio avanzado como un estadio III, en vez de dar innecesariamente el tratamiento adyuvante se puede establecer un seguimiento monitorizando los valores de ctADN y valorar introducir la terapia solo en el momento en el que estos se positivizasen.²²

Otro estudio reciente realizó en pacientes con cáncer de colon no metastásico una evaluación de la detección y cuantificación del ctADN para evaluarlo como marcador pronóstico obteniendo resultados similares al anterior. Los investigadores hablan de que en los pacientes con niveles de ctADN positivos que luego acaban negativizando por sí mismos podría ser que quedase una mínima cantidad de enfermedad residual que el propio sistema inmune de los pacientes haya sido capaz de eliminar por su cuenta viendo la importancia del desarrollo de fármacos inhibidores de check point (inmunoterapicos) del sistema inmune para la terapia contra el cáncer.²³

Este biomarcador parece que se está ya estableciendo como un marcador adecuado y que podría ser introducido en la práctica clínica. Sin embargo, hay muchos más en investigación a día de hoy para personalizar aún más el seguimiento y el tratamiento.²⁴

Gracias a la gran creación de técnicas para analizar los patrones moleculares hay que tener claro con toda esa información como usarla y clasificarla para buscar el beneficio del paciente. Una gran cantidad de nuevos medios ha aparecido para ello como la biopsia líquida, las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS), nuevas técnicas de PCR y test inmunohistoquímicos fecales.²⁴

Debido a todos los estudios realizados estos últimos años y a las pocas evidencias sobre marcadores que tenemos establecidas a día de hoy se van a dar a continuación simplemente unas pinceladas de algunos biomarcadores para el cáncer de colon localmente avanzado que están actualmente en investigación y parece que pueden llegar a tener cierta repercusión en un futuro próximo.

ERCC1

Los biomarcadores ERCC1 y el ERCC2 (excision repair cross-complementing) cuando están sobreexpresados se asocian con una respuesta deficiente de la terapia quimioterápica neoadyuvante basada en FOLFOX incluso con asociaciones con radioterapia. Estos marcadores aparecen como factores pronósticos de esta terapia neoadyuvante. Estos podrían llegar a servir como predictores del tratamiento preoperatorio sobre todo el ERCC1 que ha sido el que más se ha llegado a asociar. Este marcador llamo la atención debido al papel que juega en reparar el daño inducido al ADN por platino. Este ADN repara proteínas que participan en la recombinación de ADN de las células humanas.²¹

En un estudio donde se incluyeron pacientes con cáncer de colon con la expresión de ERCC1 y ERCC2. Se observó que tras la administración de regímenes de quimioterapia primero con FOLFOX y luego cambiando a FOLFRI los pacientes tenían una pobre respuesta al tratamiento, menor que los pacientes que no sobreexpresaban dicha mutación.²⁵

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor Expression)

Este marcador al igual que otras mutaciones (KRAS, BRAF, HER2, MEK..) tiene un papel fundamental si hablamos del cáncer metastásico pero en cambio en el cáncer localmente avanzado aún no se tiene tanta evidencia al respecto.²¹

Un estudio realizado sobre esta mutación consistió en someterles a una resección radical y después a una terapia adyuvante con quimioterapia FOLFOX. Estos pacientes que eran positivos para EGFR se asociaron a una recaída postoperatoria mayor asociándose así a un mal pronóstico. Se reportó en este estudio el EGFR como un factor independiente de mal pronóstico tanto para recaídas como para la mortalidad. A su vez, en el estudio se dividieron a estos pacientes en dos grupos recibiendo uno de ellos quimioterapia de mantenimiento con capecitabina mientras que el otro grupo solo se le realizó seguimiento. Esta terapia de mantenimiento en pacientes con esta sobreexpresión redujo el número de recaídas frente al grupo que no lo recibió. El grupo que no recibió la quimioterapia de mantenimiento tuvo alrededor de 3 veces más de recaídas tumorales que el grupo que recibió la quimioterapia.²⁶

Por ello, el estudio sugiere que en pacientes que sobreexpresen EGFR podría llegar a ser útil un régimen de quimioterapia metacrónica de mantenimiento para así reducir el alto riesgo que presentan de recaída y mejorar la supervivencia.²⁶

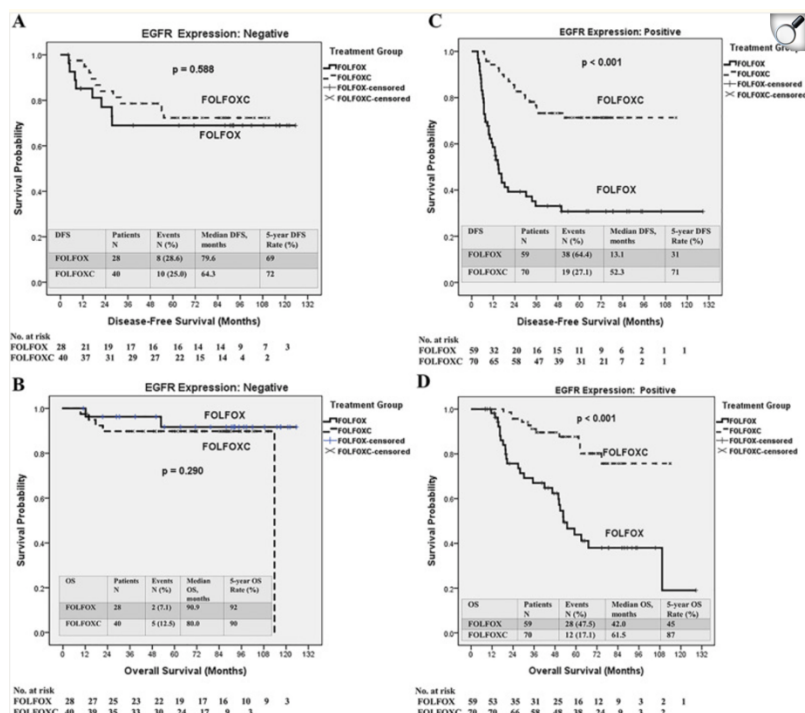


Figura 13. Varias curvas de Kaplan-Meier. La A y B se refieren a la supervivencia libre de enfermedad comparando la expresión de EGFR y la quimioterapia mecatrónica (capecitabina) + FOLFOX con la quimioterapia convencional. La B y D hace la misma comparación, pero con la supervivencia global.²⁶

PIK3CA

Esta mutación se encuentra presente en torno al 17% de los cánceres de colon basándose en la activación constitutiva de la quinasa y de la vía AKT a su vez.²¹

Se creó un estudio desde varios centros de EEUU y Canadá donde tras la resección quirúrgica se dio a un grupo un inhibidor de la COX-2 (celecoxib) con quimioterapia y el otro grupo recibió solo quimioterapia con placebo. Se vio como la supervivencia libre de enfermedad fue del 76,3% del grupo con celecoxib con respecto al grupo placebo que fue del 73,4%, lo que demostró en un principio que no era una diferencia significativa. Sin embargo, posteriormente se llevó a cabo el análisis de subgrupos de pacientes según el estadio del PICK3CA viendo como aquellos mutados si mejoraba significativamente el resultado de añadir celecoxib con respecto a los no mutados. Por tanto, en los pacientes con esta mutación si se pueden llegar a beneficiar de un tratamiento adyuvante con un inhibidor de la COX-2.²⁷

Nivel en sangre de Glucosa

El nivel de glucemia en sangre, así como el síndrome metabólico es un factor de riesgo para la progresión del cáncer de colon, así como para un aumento a la resistencia de la quimioterapia por parte del cáncer. Un estudio realizado en Corea del Sur vio como en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado los pacientes que presentaban una marcada hiperinsulinemia y un mal control glucémico (con niveles elevados de HbA1c) presentaban peores resultados clínicos incluyendo peores respuestas a tratamientos quimioterápicos. Este ensayo destaca la importancia de monitorizar y optimizar adecuadamente los índices glucémicos en estos pacientes para mejorar los resultados clínicos de los mismos.²⁸

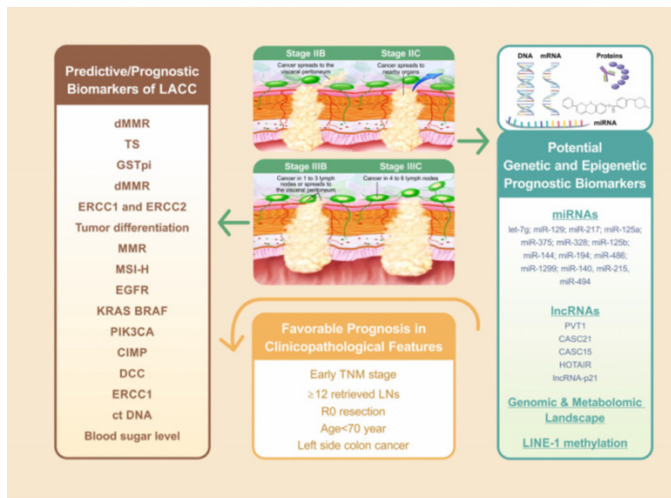


Figura 14. Resumen de los marcadores y mutaciones que actualmente están en estudio para intentar mejorar la precisión y el tratamiento.²¹

DISCUSIÓN DE UN CASO REAL (Ver anexo donde se expone el caso, páginas 50-54)

El caso presenta un paciente con un cáncer de colon localmente avanzado situado en el colon derecho/ascendente y transversal en la zona del ángulo hepático. Las pruebas de imagen y las biopsias previas a la cirugía se establecieron el diagnóstico de un cáncer de colon localmente avanzado sin metástasis a distancia ni ganglios afectados. La anatomía patológica informa de un adenocarcinoma bien diferenciado (G1) que infiltra estructuras vecinas. Además, el paciente presenta una fistula activa con emisión de heces por la misma. Una vez obtenida y analizada la pieza quirúrgica se confirma el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso G1 con un TNM: pT4b N0 M0.

Al ingreso se decide optimizar el estado nutricional y la anemia que presenta analíticamente el paciente. Además, se prescribe antibioterapia para evitar la infección de la fistula. Una vez optimizado el paciente y valorado en comité multidisciplinar de tumores se opta por cirugía electiva y posterior quimioterapia adyuvante.

Como se puede observar tras los estudios comentados en esta revisión en este cáncer avanzado localmente se debe valorar el uso de un tratamiento neoadyuvante para buscar hacer una cirugía después con la mayor resección tumoral posible. De esta forma, se evita una cirugía tan mutilante para el paciente y se aumentan las posibilidades de no tener una recidiva en el postoperatorio. No obstante, al debutar como un tumor con fistula enterocutánea y abscesificación peritumoral, se desestimó neoadyuvancia por alto riesgo de efectos adversos.

En este paciente se debe empezar por realizar una secuenciación genética del tumor para ver si presenta inestabilidad de microsatélites (dMMR). Si sale positivo el fármaco de elección hubiese sido la inmunoterapia (como por ejemplo el pembrolizumab) de forma neoadyuvante. Esto se debe, a que estos pacientes presentan altas tasas de reducción tumoral tras este tratamiento preoperatorio como se ha expuesto con los estudios NICHE. En el caso más probable de que no presentase dicha inestabilidad nos enfrentamos a una decisión más compleja. Deberíamos valorar el uso de quimioterapia de forma neoadyuvante e incluso si debido a la agresividad que presenta el tumor también se podría valorar el uso concomitante de radioterapia, todo ello si no hubiera debutado con esta complicación arriba comentada.

Para valorar esto tenemos que incluir en la decisión la presencia de la fistula activa. La radioterapia puede llegar a comprometer el estado de la misma por lo que debido a que tampoco tenemos una gran evidencia a favor del beneficio de añadir radioterapia deberíamos optar por no usarla en este paciente. Por ello, usaríamos unos ciclos de quimioterapia neoadyuvante para buscar una reducción tumoral y a continuación realizar la cirugía con más garantías. La quimioterapia se basaría en ciclos FOLFOX o CAPOX ya que son las que se han usado en los distintos ensayos clínicos donde han obtenido cierto beneficio para los pacientes. Durante los ciclos de quimioterapia deberíamos intentar mejorar la situación nutricional y basal del paciente para así aumentar las garantías de éxito de la cirugía posterior. Se podrían dar unos 2-3 ciclos y después valorar con un TAC la posibilidad de cirugía. Esto no se llevó a cabo por la abscesificación.

Debido a que no hay una evidencia absoluta de la mejora de la supervivencia global es entendible que a día de hoy se siga prefiriendo en casos complejos con fistulas activas empezar por el tratamiento quirúrgico, pero siendo estrictos no es una contraindicación para poder aplicar un régimen de quimioterapia neoadyuvante. El objetivo principal es buscar reducir la cirugía tan agresiva que recibió el paciente. Como se explica en el caso, el paciente se va a

someter a una reconstrucción por parte de Cirugía Plástica debido a la gran cirugía a la que fue sometido para intentar cerrar con un colgajo la pared abdominal. Si se hubiese procedido con un tratamiento neoadyuvante el grado tumoral se podría haber visto reducido significativamente y no hubiese sido necesario hacer una resección de tales características disminuyendo la morbilidad del paciente.

Una vez acabada la cirugía una opción adecuada sería evaluar el estado de ADN circulante tumoral para establecer la necesidad de quimioterapia adyuvante. En el caso presentado se dio al paciente 4 ciclos de CAPOX, pero en la situación de hacer previamente el tratamiento neoadyuvante sería preciso valorar postoperatoriamente la necesidad de la misma.

El paciente lleva en torno a un año desde su tratamiento y en los controles no se ha registrado recidiva alguna. Sin embargo, aún es pronto para valorar el éxito del tratamiento recibido ya que no sabemos si el paciente continuará sin enfermedad residual durante los próximos años.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del cáncer de colon localmente avanzado continúa representando un importante desafío clínico debido a la heterogeneidad biológica y clínica de los tumores, así como a la necesidad de un enfoque terapéutico multidisciplinar. La evidencia emergente sugiere que el enfoque tradicional, basado en cirugía seguida de quimioterapia adyuvante, podría verse modificado en un futuro cercano, a medida que se consoliden los resultados positivos obtenidos con nuevas estrategias terapéuticas descritas en esta revisión.

La cirugía continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento curativo, con el objetivo principal de alcanzar una resección completa con márgenes negativos (R0). Para optimizar la posibilidad de conseguir este objetivo quirúrgico, resulta esencial incorporar terapias sistémicas eficaces en el periodo preoperatorio. En este sentido, la quimioterapia neoadyuvante ha emergido como una estrategia prometedora, al demostrar una capacidad para reducir el volumen tumoral, mejorar la tasa de resección completa y aumentar la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado un beneficio claro en términos de supervivencia global (SG).

Por tanto, se hace necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, que evalúen distintos regímenes quimioterápicos, preferiblemente estratificando a los pacientes según biomarcadores moleculares, con el fin de identificar subgrupos tumorales que se beneficien de forma diferencial de determinadas combinaciones farmacológicas.

En casos seleccionados de tumores más agresivos o localmente avanzados, se ha planteado la combinación de quimioterapia y radioterapia en el entorno neoadyuvante, estrategia que, sin un incremento significativo de la toxicidad, podría facilitar una mayor regresión tumoral y mejorar la resecabilidad.

En paralelo, los avances en terapias dirigidas y en el desarrollo de inmunoterapia han abierto nuevas posibilidades terapéuticas. Destacan los estudios en pacientes con tumores con deficiencia en los mecanismos de reparación de errores de emparejamiento (dMMR), en los que la inmunoterapia neoadyuvante ha mostrado tasas de respuesta patológica completa significativamente superiores a las obtenidas con quimioterapia convencional. Aunque estos resultados son altamente prometedores, es necesario continuar investigando para identificar con precisión a los pacientes candidatos ideales y para establecer regímenes terapéuticos con un perfil de riesgo-beneficio favorable.

El futuro del tratamiento del cáncer de colon localmente avanzado está claramente orientado hacia la medicina personalizada, en la que la caracterización molecular del tumor (incluyendo mutaciones en genes como BRAF, KRAS, o perfiles de expresión como EREG/AREG) permita seleccionar la terapia más eficaz para cada paciente.

No obstante, a pesar de los avances logrados, la tasa de recurrencia y progresión de la enfermedad en estadios avanzados sigue siendo elevada. Esto subraya la urgente necesidad de mejorar los sistemas de estratificación del riesgo, identificar marcadores de seguimiento más sensibles y específicos, e integrar nuevas estrategias terapéuticas que puedan ser aplicadas en la práctica clínica habitual.

Por último, resulta prioritario que los futuros estudios clínicos definan de manera más rigurosa los criterios de inclusión y subclasificación de los pacientes, con el objetivo de que los resultados

obtenidos sean fácilmente transferibles a la práctica asistencial y permitan establecer recomendaciones terapéuticas basadas en evidencia sólida.

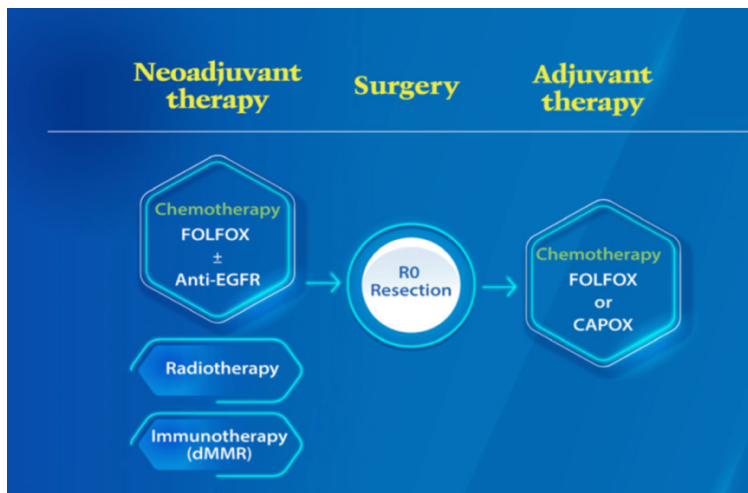


Figura 15. Resumen de las principales opciones de tratamiento existentes para tratar al cáncer de colon localmente avanzado.²¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiología del cáncer de colon | Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. [cited 2025 May 19].
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Carcinoma colorrectal. OncoSur Grup Trab oncológico centros Hosp del sur Madrid. 2008;634–9.
3. Jessup J, Benson A, Chen V: Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017, pp 251–74.
4. Jerí-McFarlane S, García-Granero Á, Pellino G, Torres-Marí N, Ochogavía-Seguí A, Rodríguez-Velázquez M, et al. Prospective observational non-randomized trial protocol for surgical planner 3D image processing & reconstruction for locally advanced colon cancer. BMC Surg [Internet]. 2024 Oct 7;24(1):292.
5. André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol [Internet]. 2020 Dec;21(12):1620–9.
6. 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 [Internet]. 2023 Mar 10;41(8):1541–52.
7. Seligmann JF, Morton D, Elliott F, Handley K, Gray R, Seymour M, et al. Neo-adjuvant FOLFOX with and without panitumumab for patients with KRAS-wt locally advanced colon cancer: results following an extended biomarker panel on the FOxTROT trial embedded phase II population. Ann Oncol [Internet]. 2025 May;36(5):520–8.
8. Hu H, Zhang J, Li Y, Wang X, Wang Z, Wang H, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Versus Upfront Surgery for Locally Advanced Colon Cancer: The Randomized, Phase III OPTICAL Trial. J Clin Oncol [Internet]. 2024 Sep;42(25):2978–88.
9. Arredondo J, Almeida A, Castañón C, Sánchez C, Villafañe A, Tejedor P, et al. The ELECLA trial: A multicentre randomised control trial on outcomes of neoadjuvant treatment on locally advanced colon cancer. Color Dis [Internet]. 2024 Apr 16;26(4):745–53.
10. Han J, Wang Z, Liu C. Survival and Complications After Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Meta-Analysis. Futur Oncol [Internet]. 2021 Jun 19;17(17):2257–74.
11. Karoui M, Gallois C, Piessen G, Legoux J, Barbier E, De Chaisemartin C, et al. Does neoadjuvant FOLFOX chemotherapy improve the prognosis of high-risk Stage II and III colon cancers? Three years' follow-up results of the PRODIGE 22 phase II randomized multicentre trial. Color Dis [Internet]. 2021 Jun 10;23(6):1357–69.

12. Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers. *Ann Surg* [Internet]. 2020 Apr;271(4):637–45.
13. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, Balduzzi S, Van Lent AU, Grootsholten C, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair–Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Jun 6;390(21):1949–58.
14. de Gooyer PGM, Verschoor YL, van den Dungen LDW, Balduzzi S, Marsman HA, Geukes Foppen MH, et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* [Internet]. 2024 Nov 15;30(11):3284–90.
15. Han K, Tang J-H, Liao L-E, Jiang W, Sui Q-Q, Xiao B-Y, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition Improves Organ Preservation in T4bM0 Colorectal Cancer With Mismatch Repair Deficiency: A Retrospective Observational Study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2023 Oct 29;66(10):e996–1005.
16. Justesen TF, Gögenur I, Tarpgaard LS, Pfeiffer P, Qvortrup C. Evaluating the efficacy and safety of neoadjuvant pembrolizumab in patients with stage I–III MMR-deficient colon cancer: a national, multicentre, prospective, single-arm, phase II study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2023 Jun;13(6):e073372.
17. Agas RAF, Fahey M, Gosavi RR, Kong JCH, Tan J, Chu J, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced and Locally Recurrent Colon Cancer. *Clin Oncol* [Internet]. 2025 Jan;37:103692.
18. Yuan Y, Xiao W-W, Xie W-H, Cai P-Q, Wang Q-X, Chang H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with unresectable radically locally advanced colon cancer: a potential improvement to overall survival and decrease to multivisceral resection. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 19;21(1):179.
19. Zhang Z-T, Xiao W-W, Li L-R, Wu X-J, Wang Q-X, Chang H, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for initially unresectable locally advanced colon cancer: short-term outcomes of an open-label, single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2024 Oct;76:102836.
20. Wang YQ, Shen LJ, Wan JF, Zhang H, Wang Y, Wu X, et al. [Short-course radiotherapy combined with CAPOX and PD-1 inhibitor for the total neoadjuvant therapy of locally advanced rectal cancer: the preliminary single-center findings of a prospective, multicentre, randomized phase II trial (TORCH)]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* [Internet]. 2023 May 25;26(5):448–58.
21. Chuang J-P, Tsai H-L, Chen P-J, Chang T-K, Su W-C, Yeh Y-S, et al. Comprehensive Review of Biomarkers for the Treatment of Locally Advanced Colon Cancer. *Cells* [Internet]. 2022 Nov 23;11(23).
22. Benhaim L, Bouché O, Normand C, Didelot A, Mulot C, Le Corre D, et al. Circulating tumor DNA is a prognostic marker of tumor recurrence in stage II and III colorectal cancer: multicentric, prospective cohort study (ALGECOLS). *Eur J Cancer* [Internet]. 2021 Dec;159:24–33.

23. Chen G, Peng J, Xiao Q, Wu H-X, Wu X, Wang F, et al. Postoperative circulating tumor DNA as markers of recurrence risk in stages II to III colorectal cancer. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2021 Dec 17;14(1):80.
24. Bonilla CE, Montenegro P, O'Connor JM, Hernando-Requejo O, Aranda E, Pinto Llerena J, et al. Ibero-American Consensus Review and Incorporation of New Biomarkers for Clinical Practice in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Sep 1;15(17).
25. Huang M-Y, Lee H-H, Huang C-W, Huang C-M, Ma C-J, Yin T-C, et al. ERCC overexpression associated with a poor response of cT4b colorectal cancer with FOLFOX-based neoadjuvant concurrent chemoradiation. *Oncol Lett* [Internet]. 2020 Sep 8;20(5):1–1.
26. Huang C-W, Ma C-J, Su W-C, Chen Y-T, Tsai H-L, Yeh Y-S, et al. Prognostic Value of EGFR Expression for Patients With Stage III Colorectal Cancer Receiving Fluoropyrimidine Metronomic Maintenance Therapy After Radical Resection and Adjuvant Oxaliplatin-Based Chemotherapy. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther* [Internet]. 2021 Sep 7;28(7):701–14.
27. Meyerhardt JA, Shi Q, Fuchs CS, Meyer J, Niedzwiecki D, Zemla T, et al. Effect of Celecoxib vs Placebo Added to Standard Adjuvant Therapy on Disease-Free Survival Among Patients With Stage III Colon Cancer. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 6;325(13):1277.
28. Jun SY, Cho S, Kim MJ, Park JW, Ryoo S, Jeong SY, et al. Glycemic traits and colorectal cancer survival in a cohort of South Korean patients: A Mendelian randomization analysis. *Cancer Med* [Internet]. 2024 Mar 13;13(5).

ANEXO CASO CLINICO REAL

Historia clínica

Abril 2024

Paciente varón de 63 años valorado en Hospital de Tudela y derivado (domicilio en Tarazona). No antecedentes médicos. No alergias. IQ: ulcus prepilórico perforado (laparotomía media) en 2006.

Refiere historia de herida abdominal exudativa de un mes de evolución. Asocia cuadro de cese de emisión de heces por ano y salida a través de herida. Pérdida ponderal de 15 kg en los últimos meses.

Diagnosticado en Hospital Reina Sofia de Tudela de neoplasia colónica localizada en ángulo hepático y fistulizada a piel con salida de heces a ese nivel. Se decide ingreso para completar estudio y tratamiento.

Exploración Física

Tumoración colónica fistulizada a piel localizada en hipocondrio derecho.



Resumen pruebas diagnósticas

Imagen

- **TC abdominal:** se confirma la presencia de voluminosa lesión en colon transverso sugestiva de proceso neoplásico, que se extiende a pared abdominal anterior con datos de invasión muscular, fistulizando al exterior por dos puntos.



- **TC torácico:** No se visualizan adenopatías supraclaviculares ni mediastínicas de tamaño significativo Ganglio axilar derecho de 11 mm de eje corto inespecífico. Silueta cardiomediastínica de morfología dentro de la normalidad Parénquima pulmonar sin alteraciones del espacio aéreo ni signos de enfermedad infiltrativa pulmonar. Discreto enfisema heterogéneo mixto en ambos lóbulos superiores de predominio en LSD No se visualiza imágenes nodulares de sospecha No se evidencia derrame pleural ni pericárdico Espondiloartrosis dorsal generalizada.

Otras pruebas:

-Anatomía patológica: Región abdominal (resección de fístula enterocutánea):

Adenocarcinoma bien diferenciado (G1), infiltrante. No se observa epidermis. No se observan imágenes de invasión linfovascular ni perineural.

Evolución y comentarios

El paciente ingresa en el servicio de Cirugía General. Se contacta con servicio de Endocrinología y Nutrición para optimización de estado nutricional previo a intervención quirúrgica. Se instaure antibioterapia empírica.

Se biopsia masa confirmándose diagnóstico de adenocarcinoma de colon.

El paciente es intervenido el día 01.04.2024 bajo anestesia general tras optimización nutricional y de anemia. Se lleva a cabo resección en monobloque: hemicolectomía derecha con linfadenectomía D3 + resección asa ileal + pared abdominal implicada. Reconstrucción del tránsito mediante anastomosis L-L ileoileal y anastomosis L-L ileocólica. Cobertura de defecto parietal con malla bicapa y refuerzo con malla PPL supraaponeurótica. VAC en herida.

Presenta cuadro de íleo inicial que precisa SNG y NPT. El día 11 de abril se decide revisión quirúrgica, no evidenciándose zonas de oclusión mecánica.

El resto de postoperatorio transcurre de manera favorable, tolerando dieta progresivamente y con una exploración compatible con la normalidad. En el momento del alta se encuentra afebril, estable, tolerando dieta oral, con una exploración compatible con la normalidad, VAC funcionante. Se da de alta domiciliaria de acuerdo con el paciente para continuar seguimiento en CCEE.

AP definitiva: Pieza de resección intestinal y de pared abdominal en bloque, con adenocarcinoma mucinoso bien diferenciado (G1) que infiltra todo el espesor de la pared de intestino grueso, así como también infiltra, la pared de intestino delgado y el músculo estriado e hipodermis de pared abdominal. TNM: pT4b, N0

Es valorado al alta en CCEE por Oncología Médica que pauta 4 ciclos de CAPOX adyuvante (OXALIPLATINO (130mg/m²) / CAPECITABINA (1000mg/m²/12h)). Seguimiento posterior con analítica, TC y colonoscopia. Último control en mayo de 2025 sin evidencia de recidiva.

Desde CCEE de Cirugía se deriva a Cirugía Plástica que realizan seguimiento y programan intervención quirúrgica “desbridamiento, cambio de malla, reconstrucción con colgajo libre” el día 27 de mayo de 2025. Se incluyen fotografías del seguimiento en CCEE.



Figura 1: Pieza quirúrgica



Figura 2: pieza quirúrgica.



Figura 3: Defecto parietal con malla expuesta primer mes postoperatorio



Figura 4: Defecto parietal con malla expuesta tercer mes postoperatorio

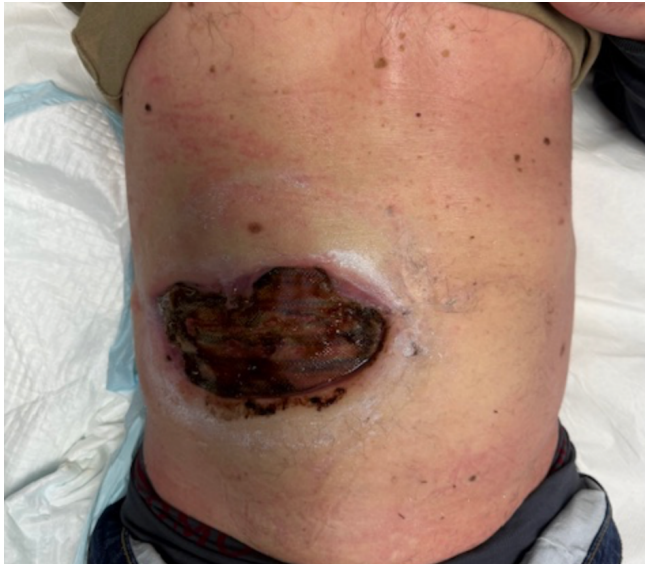


Figura 5. Defecto parietal con malla expuesta y signos de sobreinfección. Enero 2025. CCEE Cirugía plástica.



Figura 6: Defecto parietal 15x7 con malla expuesta. Abril 2025 CCEE Cirugía plástica