

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

Cáncer colorrectal estadio IV:

**diferencias en el pronóstico y la supervivencia entre carcinomatosis peritoneal y
diseminación sistémica**

PRESENTADA POR

Javier Rodríguez del Campo

Director

José Luis García Sabrido
Wenceslao Vásquez Jiménez

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**Cáncer colorrectal estadio IV: diferencias en el
pronóstico y la supervivencia entre
carcinomatosis peritoneal y diseminación
sistémica**

TESIS DOCTORAL

Autor

Javier Rodríguez del Campo

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**Cáncer colorrectal estadio IV: diferencias en el
pronóstico y la supervivencia entre
carcinomatosis peritoneal y diseminación
sistémica**

TESIS DOCTORAL

Autor

Javier Rodríguez del Campo

Directores

José Luís García Sabrido

Wenceslao Vásquez Jiménez

Madrid, 2015

DIRECTORES

1. Profesor José Luís García Sabrido

-Doctor en Medicina

Universidad Complutense de Madrid

-Profesor Titular de Patología Quirúrgica I

Universidad Complutense de Madrid

-Jefe de Servicio de Cirugía General III

Hospital G. U. Gregorio Marañón de Madrid

2. Wenceslao Vásquez Jiménez

-Doctor en Medicina

Universidad Complutense de Madrid

-Cirujano Adjunto de Cirugía General III

Hospital G. U. Gregorio Marañón de Madrid

“Es de importancia, para quien desee alcanzar una certeza en su investigación, saber dudar a tiempo”

Aristóteles (384 a. C. – 322 a. C.)

AGRADECIMIENTOS

Quisiera utilizar estas líneas para agradecer a mis padres su esfuerzo porque recibiera una educación adecuada y su ímpetu para inculcarme los principios y valores que han hecho posible que haya podido concluir este trabajo y a mi abuela Victoriana por haberse sentido siempre orgullosa por todos mis logros personales.

Agradecerle también a mis amigos el haber estado a mi lado en las buenas y en las malas situaciones. A Jorge y Ángel por ser mis amigos con mayúsculas, los que han estado conmigo desde la infancia y con los que he compartido los momentos más importantes de mi vida.

Quisiera dar las gracias a mis profesores por su encomiable labor y su interés por transmitirme todos sus conocimientos para hacer de mí una persona más culta, en especial al profesor Pedro García Barreno, quien me transmitió los principios fundamentales de la Cirugía en la asignatura de “Fisiopatología y Propedéutica quirúrgicas”.

Mi agradecimiento al Servicio de Cirugía General del Hospital del Oriente de Asturias, en especial a su Jefe de Servicio, José Manuel Llera Fueyo, por haber confiado en mí y haberme brindado mi primera oportunidad laboral como especialista en Cirugía General.

Por último, pero no por ello menos importante, quisiera agradecer su esfuerzo y dedicación a mis directores de tesis. Al Profesor José Luís García Sabrido por haberme guiado por los caminos de la Cirugía desde la carrera, durante la residencia y al final de la misma y comienzo de mi vida como especialista, transmitiéndome su extensa sabiduría y brindándome el privilegio de formar parte de su equipo durante 5 años y poder admirar sus virtudes como cirujano y

persona. Asimismo transmitir todo mi agradecimiento al Doctor Wenceslao Vásquez Jiménez por servirme como referencia durante la residencia y a la hora de asumir este esfuerzo titánico que supone la elaboración de una Tesis Doctoral, así como por sus conocimientos en el campo de la Oncología Quirúrgica.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

5-FU: 5-fluorouracilo
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
AJCC: American Joint Committee on Cancer
ASA: American Society of Anesthesiology
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ARF: Ablación por radiofrecuencia
ARN: Ácido ribonucleico
CCHNP: Carcinoma colorectal hereditario no polipósico
CEA: Carcinoembrionary antigen
CT: Computerized tomography
EGFR: Epidermal growth factor receptor
EUS: Endorectal ultrasound
FDA: Food and Drugs Agency
HIPEC: Hiperthermic intraperitoneal chemotherapy
IAH: Intraarterial hepática
IMRT: Intensity-modulated radiotherapy
IORT: Intraoperative radiotherapy
LV: Leucovorina
MSI: Microsatellite instability
NCI: National Cancer Institute
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
OMS: Organización Mundial de la Salud
PAF: Poliposis adenomatosa familiar
PCI: Peritoneal carcinomatosis index
PET: Positron emission tomography
PVO: Portal vein embolization

RM: Resonancia magnética

RMN: Resonancia magnética nuclear

RT: Radiotherapy

TAC: Tomografía axial computarizada

TC: Tomografía computarizada

ÍNDICE

ÍNDICE

1. RESUMEN	19
1.1 RESUMEN EN ESPAÑOL.....	20
1.2 RESUMEN EN INGLÉS.....	27
2. INTRODUCCIÓN	33
2.1. GENERALIDADES	34
2.2. ETIOPATOGENIA	40
2.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	40
2.3.1 Tumor primario.....	40
2.3.2 Tumores de pacientes que han recibido radioterapia preoperatoria.....	43
2.3.3 Metástasis de adenocarcinoma colorrectal en el hígado.....	44
2.3.4 Estadificación del cáncer colorrectal: clasificación TNM.....	45
2.4. CLÍNICA	47
2.5. DIAGNÓSTICO	50
2.6. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	56
2.6.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL	56
2.6.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN COLORRECTAL	61
2.7 TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS A LA CIRUGÍA	66
2.7.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO	66
2.7.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER METASTÁSICO SINCRÓNICO	77
2.7.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER METASTÁSICO METACRÓNICO	83

2.7.4 TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....	84
3. JUSTIFICACIÓN.....	93
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	101
5.1 TIPO DE ESTUDIO.....	102
5.2 ÁMBITO.....	102
5.3 PERIODO DE ESTUDIO.....	102
5.4 POBLACIÓN.....	102
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	103
5.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	104
5.7 PROTOCOLO Y VARIABLES DEL ESTUDIO.....	104
5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	110
6. RESULTADOS.....	113
6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	114
6.1.1 Características de los pacientes.....	114
6.1.2 Características de los tumores.....	115
6.1.3 Características de la diseminación metastasica tumoral.....	117
6.1.4 Características de los tratamientos administrados.....	118
6.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	122
6.2.1 Análisis comparativo de las características de los grupos de estudio.....	122
6.2.2 Análisis de supervivencia de toda la población del estudio.....	133
6.2.3 Análisis de supervivencia comparativo entre los dos grupos de estudio.....	134

6.2.4	Análisis de supervivencia según la administración de hipec en el grupo de carcinomatosis peritoneal.....	137
6.2.5	Análisis de supervivencia según el pci en el grupo de carcinomatosis peritoneal.....	138
6.2.6	Análisis de supervivencia según el residuo tumoral tras cirugía de citorreducción en el grupo de carcinomatosis peritoneal.....	140
6.2.7	Análisis de supervivencia según la realización de cirugía resectiva de metástasis por diseminación por vía sistémica.....	142
6.2.8	Análisis de supervivencia según el volumen metastásico en el grupo de metástasis por diseminación por vía sistémica.....	144
6.2.9	Análisis de supervivencia según la carga tumoral metastásica asociada al tumor primario.....	145
6.2.9.1	Análisis por carga tumoral de manera global.....	145
6.2.9.2	Análisis por carga tumoral dependiendo del tipo de diseminación metastásica.....	147
6.2.9.3	Análisis por carga tumoral dependiendo del grado de diferenciación histológica.....	150
6.2.9.4	Análisis por carga tumoral en pacientes que recibieron tratamiento óptimo.....	155
6.2.10	Análisis de supervivencia según el grado de diferenciación histológica tumoral.....	156
6.2.10.1	Análisis por grado de diferenciación histológica tumoral de manera global.....	156
6.2.10.2	Análisis por grado de diferenciación histológica tumoral según la vía de diseminación metastásica.....	158
6.2.10.3	Análisis por vía de diseminación metastásica según el grado de diferenciación histológica tumoral.....	161
6.2.10.4	Análisis por grado de diferenciación histológica tumoral en pacientes que recibieron tratamiento óptimo.....	164
6.2.11	Análisis de la morbimortalidad asociada a los mejores tratamientos multimodales disponibles en la actualidad.....	166
6.2.12	Análisis univariable de los indicadores pronósticos de este trabajo.....	166

6.2.13 Análisis multivariable de los indicadores pronósticos de este trabajo.....	167
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	169
8. DISCUSIÓN.....	173
9. CONCLUSIONES.....	229
10.ANEXOS.....	231
11.BIBLIOGRAFÍA.....	325

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN EN ESPAÑOL

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más común y la segunda causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados (1). Entre los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, el 50% desarrolla metástasis hepáticas (2) siendo un 20-25% sincrónicas con el diagnóstico (3). Un 15-20% de los cánceres colorrectales metastásicos lo son debido a la presencia de carcinomatosis peritoneal (4).

Esta diseminación metastásica se produce por dos vías diferentes en uno y otro caso. En el caso de las metástasis viscerales que fundamentalmente asientan en hígado y pulmón y más infrecuentemente en cerebro, hueso y otras localizaciones, la diseminación de las células tumorales se produce a través de la circulación sistémica, ya sea a través del sistema circulatorio vascular o del sistema linfático.

En la carcinomatosis peritoneal la diseminación e implante de las células en el peritoneo se produciría por descamación del tumor primario, ya sea mediante mecanismos inherentes al propio tumor en su crecimiento invadiendo las diferentes capas del tubo digestivo, o bien mediante mecanismos yatrógenos al producir la descamación de células o la ruptura del tumor durante la cirugía (5).

La clasificación TNM de la AJCC (6) establece el pronóstico del cáncer colorrectal dividiéndolo en 4 estadios. El estadio IV es el que tiene peor pronóstico, al englobar al cáncer colorrectal con metástasis a distancia del

tumor. El 21% de los cánceres de origen colorrectal presentan ya un estadio IV al momento del diagnóstico.

Dentro del estadio IV, esta clasificación realiza una subdivisión en estadio IVA en el caso de metástasis confinadas a un solo órgano o lugar (por ejemplo hígado, pulmón, ovario o ganglios linfáticos no regionales) y en estadio IVB en el caso de metástasis en más de un órgano o sitio o en el peritoneo. El estadio IVA tendría mejor pronóstico que el estadio IVB según esta clasificación, por lo tanto las metástasis por diseminación por vía sistémica (fundamentalmente en hígado o pulmón) tendrían mejor pronóstico que la carcinomatosis peritoneal aislada.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Históricamente la enfermedad metastásica por cáncer colorrectal ha sido abordada mediante cirugía resectiva en el caso de las metástasis hepáticas desde los años 60 (7). Hoy en día está aceptado que la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de origen colorrectal es el mejor tratamiento con intención curativa que se le puede ofrecer al paciente, siempre y cuando se obtenga un margen de resección adecuado, se deje un remanente hepático funcional suficiente y se consiga que no quede ningún residuo tumoral en el hígado (8).

Sin embargo se ha considerado tradicionalmente a la carcinomatosis peritoneal como una enfermedad terminal y no susceptible de tratamiento quirúrgico con intención curativa. Desde los años 80 y gracias a los trabajos realizados a este respecto por el profesor P.H. Sugarbaker, se ha tratado de cambiar este paradigma y de ofrecer a los pacientes con carcinomatosis peritoneal la

posibilidad de ser sometidos a un tratamiento multimodal con intención de alargar la supervivencia e incluso alcanzar la curación en los casos más favorables (9).

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS A LA CIRUGÍA

Este tratamiento multimodal de la carcinomatosis se planteó a partir del concepto de cavidad peritoneal como un compartimento aislado de la circulación sistémica, concibiéndola pues como una enfermedad confinada a la cavidad peritoneal a efectos de tratamiento en lugar de como una enfermedad sistémica como se había tratado tradicionalmente.

Dicho tratamiento consta de un cirugía de citorreducción combinada con la administración de quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Tras ello y dependiendo de las características histológicas del tumor, del residuo tumoral remanente tras la cirugía y de las características del paciente, se valorará si es necesaria la administración complementaria de quimioterapia sistémica posterior a modo de adyuvancia.

En la cirugía de citorreducción se establece el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) (10) que cuantifica la extensión de los implantes peritoneales, se realizan peritonectomías de las áreas afectadas y si son necesarias también se realizan resecciones viscerales. A través de este procedimiento se eliminaría la enfermedad tumoral visible de manera macroscópica y mediante la administración de HIPEC se trataría de eliminar el residuo tumoral microscópico.

Una vez realizada la cirugía de citorreducción y HIPEC se determina el residuo tumoral remanente, considerándose como una citorreducción óptima los casos en los que el residuo tumoral sea menor a 0,25 centímetros.

Dado que se trata de una terapia agresiva y no exenta de morbimortalidad se deben seleccionar adecuadamente los pacientes candidatos a recibirla, tratando de esta manera de optimizar la indicación y minimizar los efectos adversos con vistas a lograr una mayor supervivencia.

JUSTIFICACIÓN

A consecuencia de la nueva perspectiva que se plantea con este tipo de terapia, nos preguntamos si en la actualidad todavía sería adecuado considerar a la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal como una enfermedad sin tratamiento quirúrgico con intención curativa o si, por el contrario, se podría equiparar a la enfermedad metastásica por diseminación por vía sistémica en un solo órgano para la cual la cirugía resectiva es el “patrón oro”, es decir, si se podrían equiparar el estadio IVA y el estadio IVB de la clasificación TNM en términos de tratamiento eficaz y supervivencia.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis principal sobre la que trabajamos es que ambas formas de diseminación metastásica del cáncer colorrectal tendrían una supervivencia y pronóstico similares si reciben el tratamiento adecuado.

Nuestra intención con este trabajo es dar un nuevo enfoque a la enfermedad metastásica de origen colorrectal y poder determinar cuales serían los casos más favorables para indicar un tratamiento agresivo con intención curativa, así

como ofrecer una perspectiva actualizada acerca de este problema para tratar de romper con las ideas tradicionalmente arraigadas y poder así avanzar en el conocimiento de esta enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para tratar de esclarecer esta cuestión decidimos realizar un estudio de cohortes retrospectivo de 178 pacientes entre 2000 y 2013, en el cual comparamos la supervivencia y el pronóstico de dos grupos de pacientes: los que presentaban únicamente carcinomatosis peritoneal frente a los que presentaban metástasis viscerales (hígado y pulmón) por diseminación por vía sistémica.

Se excluyeron los pacientes que presentaban las dos formas de diseminación simultáneamente y aquellos que presentaban tumores originados en el apéndice vermiforme al tratarse de una entidad diferente del cáncer colorrectal.

Como indicadores pronósticos estudiamos principalmente dos: la carga tumoral y el grado de diferenciación histológica tumoral. La carga tumoral la establecimos en el caso de la carcinomatosis peritoneal mediante el PCI y en el caso de las metástasis por diseminación por vía sistémica mediante el volumen de las metástasis, asumiendo que las metástasis viscerales se desarrollan en forma de esfera y calculando su volumen mediante la fórmula $4/3TTr^3$.

En concordancia con estos criterios establecimos tres subgrupos de carga tumoral (baja, intermedia y alta carga) para el cáncer colorrectal estadio IV en su conjunto, con el fin de determinar si este parámetro constituiría un buen indicador pronóstico en este tipo de enfermedad.

RESULTADOS

En el grupo de metástasis por diseminación sistémica se obtuvo una mediana de supervivencia global de 24 meses y una supervivencia a los 5 años del 21%, mientras que en el grupo de carcinomatosis peritoneal se obtuvo una mediana de supervivencia global de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 38% ($p=0,025$).

Para el subgrupo de baja carga tumoral se obtuvo una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 44%, para el subgrupo de carga tumoral intermedia, una mediana de supervivencia de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 14% y para el subgrupo de alta carga tumoral, una mediana de supervivencia de 20 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años ($p<0,01$).

Para los pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 67 meses y una supervivencia a los 5 años del 56%, para los moderadamente diferenciados, una mediana de supervivencia de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 27% y para los pobremente diferenciados, una mediana de supervivencia de 19 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años ($p<0,01$).

CONCLUSIONES

1) En el cáncer colorrectal estadio IV la carcinomatosis peritoneal aislada tiene una mayor mediana de supervivencia y una mayor supervivencia global que la diseminación metastásica por vía sistémica en pacientes con tratamiento óptimo. 2) La supervivencia libre de enfermedad es similar en ambas formas de diseminación del cáncer colorrectal estadio IV. 3) En ambas formas de

diseminación del cáncer colorrectal estadio IV cuanto mayor es el nivel de carga tumoral, peor es el pronóstico y menor es la supervivencia. 4) El grado de diferenciación histológica es un factor pronóstico determinante en los pacientes con cáncer colorrectal estadio IV. 5) Los niveles de carga tumoral tienen mayor impacto sobre la supervivencia que el grado de diferenciación histológica. 6) La morbimortalidad asociada a la terapia multimodal en ambos grupos de estudio es equiparable.

1.2 RESÚMEN EN INGLÉS

INTRODUCTION

Colorectal cancer is the third most common neoplasm and the second cause of cancer deaths in developed countries (1). Half of all patients diagnosed with colorectal cancer develop liver metastases (2), between 20-25% of which are present at the time of diagnosis (3). Peritoneal carcinomatosis is responsible for 15-20% of metastatic colorectal cancers (4).

This metastatic dissemination occurs by means of two different pathways in each case. In the case of visceral metastases that settle predominantly in the liver and lung and less commonly in the brain, bone, and other locations, tumor cell spread takes place via systemic circulation, be it vascular or lymphatic.

In peritoneal carcinomatosis, cells disseminate and implant in the peritoneum due to shedding of the primary tumor, whether by mechanisms that are inherent to the tumor itself in its growth invading the different layers of the digestive tract or iatrogenically, by causing cells to shed or due to rupture of the tumor during surgery (5).

The AJCC TNM classification (6) describes prognosis in colorectal cancer, dividing it into 4 stages. Stage IV has the worst prognosis, as it encompasses colorectal cancer with distant tumor metastasis. At the time of diagnosis, 21% of colorectal cancers present already in stage IV.

This classification further subdivides Stage IV into IVA, in which metastases are confined to a single organ or location (for instance the liver, lung, ovary, or non-regional lymph nodes), and IVB, in which metastases are present in more than

one organ or locations or in the peritoneum. According to this classification, Stage IVA would have a better prognosis than Stage IVB; hence metastases resulting from systemic dissemination (essentially in the liver or lung) would have a better prognosis than peritoneal carcinomatosis alone.

SURGICAL TREATMENT

Historically, metastatic disease due to colorectal cancer has been managed by surgical resection in the event of hepatic metastases since the 1960s (7). Today, surgical resection of hepatic metastases of colorectal origin is accepted to be the best treatment with curative intent that can be offered to the patient, as long as an appropriate resection margin is obtained, a hepatic remnant with sufficient functioning can be left, and no residual tumor remains in the liver (8).

However, peritoneal carcinomatosis has classically been considered to be a terminal illness that is not amenable to surgical treatment with curative intent. Since the 1980s and thanks to the work carried out in this regard by Professor P.H. Sugarbaker, attempts have been made to change this paradigm and offer patients with peritoneal carcinomatosis the possibility of undergoing multimodal treatment with the intention of prolonging survival and even achieving a cure in the most favorable cases (9).

TREATMENTS COMPLEMENTARY TO SURGERY

This multimodal treatment for carcinomatosis was conceived of on the basis of the concept of the peritoneal cavity as a compartment isolated from systemic circulation, contemplating it then as a disease confined to the peritoneal cavity for treatment effects, instead of as a systemic disease as had classically been the case.

Said treatment consists of cytoreductive surgery combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). After this, and depending on the tumor's histological features, the tumor remnant's postoperative characteristics, and patient characteristics, the need for subsequent adjuvant complementary systemic chemotherapy is evaluated.

During de-bulking surgery, the Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) (10) is established, thereby quantifying the extent of peritoneal implantation; peritonectomies of the involved areas are performed, and, if necessary, visceral resections are also carried out. The visible tumor disease would be macroscopically eliminated by virtue of this procedure, while HIPEC administration would attempt to eradicate any microscopic residual tumor.

Once the cytoreductive surgery and HIPEC have been completed, the remaining tumor is ascertained. De-bulking surgery is considered optimal in those cases in which the residual tumor is less than 0.25 centimeters.

Given that it is an aggressive therapy and not without its morbi-mortality, patients who are eligible for it must be properly selected, thereby optimizing its indication and minimizing adverse effects with the aim of improving survival.

RATIONALE

In light of the new outlook posed by this kind of treatment, we wondered if it is currently still appropriate to consider peritoneal carcinomatosis of colorectal origin to be an illness devoid of surgical treatment with curative intent or if, on the other hand, it can be considered to be commensurate with systemically disseminated metastatic disease involving a single organ for which surgical resection is the gold standard. That is, could it be comparable to Stage IVA and

IVB according to the TNM classifications as far as treatment efficacy and survival are concerned.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

The main hypothesis we are working with is that both forms of colorectal cancer metastatic dissemination would have similar survival rates and prognosis if properly treated.

With this work, we intend to provide a new approach to metastatic colorectal cancer and to establish which cases would be most amenable to an indication of aggressive surgical treatment with curative intent, as well as to offer an updated view of the issue in an attempt to break away from deeply rooted, traditional ideas and, thus, gain greater insight into this disease.

PATIENTS AND METHODS

In an attempt to clarify this issue, we decided to conduct a retrospective cohort study of 178 patients between 2000 and 2013, in which we compare survival rates and prognosis of both patient groups: those who only presented peritoneal carcinomatosis versus those who presented visceral metastases (liver and lung) due to systemic dissemination.

Patients who simultaneously exhibited both forms of dissemination were excluded, as were those who presented tumors originating in the vermiform appendix, given that it is not the same disease entity as colorectal cancer.

We studied mainly two prognostic indicators: tumor load and degree of histological differentiation. In the cases of peritoneal carcinomatosis, we used PCI to quantify tumor load, whereas in the case of metastases due to systemic

dissemination, the volume of the metastases constituted the measure of tumor load, assuming that visceral metastases are spherical; thus, we calculated their volume by means of the formula $4/3\pi r^3$.

Based on these criteria, we established three tumor load subgroups (low, intermediate, and high) for the stage IV colorectal cancer as a whole, to ascertain if this parameter would be a suitable prognostic indicator in this type of disease.

RESULTS

In the systemic dissemination group, median overall survival was 24 months and the 5-year survival rate was 21%, whereas in the peritoneal carcinomatosis group, we found a median overall survival rate of 43 months and 5-year survival rate of 38% ($p=0.025$).

For the low tumor load subgroup, median survival was 54 months and 5-year survival was 44%; for the intermediate tumor load subgroup, median survival was 27 months and survival at 5 years was 14%, and the subgroup having a high tumor load displayed a median survival rate of 20 months and not a single patient reached 5 years ($p<0.01$).

Those patients presenting well-differentiated tumors attained a median survival rate of 67 months and a 5-year survival rate of 56%; for those with moderately differentiated tumors, median survival was 27 months, with a 5-year survival rate of 27%, and for those with poorly differentiated tumors, median survival was 19 months and there was no patient whose follow-up reached the 5-year mark ($p<0.01$).

CONCLUSIONS

1) In stage IV colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis by itself has higher median survival and overall survival rates than does systemically disseminated metastases in patients receiving optimal treatment. 2) Disease-free survival is similar in both forms of stage IV colorectal cancer dissemination. 3) In both forms of dissemination of stage IV colorectal cancer, the higher the tumor load, the worse the prognosis and lower the survival rate. 4) The degree of histological differentiation is a decisive prognostic factor in patients with stage IV colorectal cancer. 5) Tumor load has a greater impact on survival than does the degree of histological differentiation. 6) Morbi-mortality associated with multimodal therapy in both study groups is comparable.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 GENERALIDADES:

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más común y la segunda causa de mortalidad por cáncer en los países desarrollados. Se estima que en Estados Unidos, uno de cada 17 individuos padecerá cáncer colorrectal a lo largo de su vida. Su incidencia oscila desde los 0,5/100.000 habitantes/año en la India, hasta los 51,3 casos/100.000 habitantes/año en Nueva Zelanda (1). Desde los años 70 del pasado siglo la incidencia de cáncer colorrectal en Estados Unidos ha ido continuamente en aumento en la población afroamericana, siendo más frecuente en esta etnia que en los caucásicos o en otras etnias (11).

Los mecanismos epigenéticos son fundamentales para regular los procesos celulares. Las aberraciones epigenéticas que causan inactivación de los genes supresores de tumores, la activación de oncogenes y la inestabilidad en los cromosomas, juegan un papel fundamental en la carcinogénesis incluyendo al cáncer colorrectal (12). Existen datos que apuntan fuertemente a que el estilo de vida y los factores ambientales juegan un papel clave en la etiología del cáncer colorrectal. Aunque está más que aceptado que los factores genéticos y la enfermedad inflamatoria intestinal producen un incremento del riesgo para padecer esta enfermedad (13) se han identificado muchos factores modificables dentro del estilo de vida, como el sedentarismo, la dieta rica en grasas insaturadas, el alto consumo de carne roja, la ingesta de alcohol y el tabaquismo. Está ampliamente aceptado que la dieta y los factores ambientales influyen los mecanismos epigenéticos. Asimismo, dado que existe reversibilidad en estas alteraciones epigenéticas se están desarrollando nuevas vías terapéuticas y de quimioprevención para el cáncer. En conjunto, estas observaciones sugieren que la mejora en cuanto a la detección precoz y una

buena concienciación en cuanto a la dieta son fundamentales para una prevención y un decremento en la incidencia del cáncer colorrectal (14)

En el cáncer colorrectal la resección quirúrgica radical se considera el tratamiento más efectivo. Sin embargo, en aproximadamente el 20% de los casos, el tumor puede haber progresado antes del diagnóstico no siendo posible la resección completa de la lesión, teniendo que optar por tratamientos paliativos. Ya que la mayoría de estos pacientes tienen una edad avanzada, unas malas condiciones generales y con comorbilidades intercurrentes, todavía es motivo de controversia cuándo una resección quirúrgica de la lesión primaria, aun siendo incompleta, puede aumentar las tasas de supervivencia.

Entre los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, el 50% desarrolla metástasis hepáticas (2) siendo un 20-25% sincrónicas con el diagnóstico (3). Un 15-20% de los cánceres colorrectales metastásicos lo son debido a la presencia de carcinomatosis peritoneal (4). Sin embargo, las tasas de mortalidad han ido descendiendo en los últimos años en occidente como resultado de las mejoras en los tratamientos y en la detección precoz (15). El pronóstico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal ha mejorado en los últimos años. La resección quirúrgica de estas metástasis está considerada como la única opción de tratamiento curativo en pacientes con metástasis resecables y sin enfermedad metastásica extrahepática (16). La supervivencia a 5 años se ha incrementado desde menos de un 8% usando quimioterapia paliativa, hasta un 25-40% usando tratamiento multimodal incluyendo quimioterapia y cirugía (17).

Las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal son resecables en un 15% de los casos solamente. El otro 85% no son subsidiarios de cirugía primaria debido a la localización, el tamaño, el número de metástasis, el hígado residual viable tras la resección, o por enfermedad extrahepática (18). En los casos en los que las metástasis hepáticas son sincrónicas con el diagnóstico de cáncer colorrectal, la resección quirúrgica de ambos focos tumorales es el único tratamiento que ofrece un aumento en la supervivencia. Sin embargo un manejo óptimo de esta situación es complejo, ya que se deben tener en cuenta varios factores incluyendo síntomas, localización del tumor primario y de las metástasis, el estado general del paciente y sus comorbilidades. En pacientes seleccionados se pueden abordar simultáneamente el tumor primario y las metástasis hepáticas con una morbilidad asumible (<5%) comparando con un abordaje secuencial. La evidencia en la literatura dice que esto es factible cuando las resecciones hepáticas están limitadas a menos de tres segmentos, alcanzándose una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global equivalentes en ambos casos (19)

La carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal se caracteriza por el desarrollo de depósitos de tumor sólido en la superficie peritoneal (20). Se piensa que la descamación de células desde el tumor primario es la causa de estos depósitos peritoneales que puede ocurrir bien espontáneamente, o durante la manipulación quirúrgica del tumor. La fijación de células tumorales a las células mesoteliales del peritoneo está mediada por la neoangiogénesis y por diversos factores de crecimiento celular (5). La implantación tumoral y su crecimiento puede afectar a todos los órganos cubiertos por peritoneo. Los lugares más habituales son el omento, mesenterio, superficie intestinal, saco

de Douglas, gotiera paracólica derecha y diafragma (21). Desde los años 80 la carcinomatosis peritoneal ha suscitado un renovado interés debido a la observación de que existe un subgrupo de pacientes que presentan la enfermedad solamente con implantes peritoneales sin metástasis sistémicas (22). Este hallazgo supuso el desarrollo de modalidades de tratamiento quirúrgico agresivo combinando citorreducción radical quirúrgica con quimioterapia intraperitoneal (23, 24). Con estos procedimientos se ha conseguido aumentar la supervivencia global e incluso se ha llegado a la alcanzar la curación en algunos casos (25).

La carga tumoral metastásica asociada al tumor se puede cuantificar de dos maneras diferentes dependiendo de la vía de diseminación. En el caso de las metástasis por diseminación por vía sistémica se puede medir volumétricamente asumiendo que dichas metástasis se desarrollan de manera esférica en aquellos órganos en los que asientan, pudiendo calcular su volumen a través de la fórmula $4/3\pi r^3$. En el caso de la carcinomatosis peritoneal se puede medir mediante el Índice de Carcinomatosis peritoneal o PCI por sus siglas en inglés.

El pulmón es el órgano extra-abdominal más afectado por las metástasis del cáncer colorrectal (26). Aproximadamente un 10-20% de los casos de cáncer colorrectal desarrollan metástasis pulmonares (27). Sin embargo sólo un 2-4% presentan metástasis exclusivamente limitadas al pulmón (28). Aunque la quimioterapia para el tratamiento de este tipo de metástasis ha experimentado un gran avance en la última década alcanzando una mediana de supervivencia de 20-22 meses, la supervivencia a 5 años para los pacientes no susceptibles

de rescate quirúrgico es todavía menor al 5% (29). Desde que Blalock describió por primera vez la resección quirúrgica de metástasis pulmonares del cáncer colorrectal (30) muchos estudios han demostrado la eficacia de la metastasectomía pulmonar en pacientes con cáncer colorrectal (31).

Otros lugares menos frecuentes en los que pueden aparecer metástasis son el cerebro y el hueso. Las metástasis cerebrales por cáncer colorrectal son muy poco comunes estimándose su incidencia en un 1,2% de todas las metástasis cerebrales. Antes de la llegada de la quimioterapia sistémica moderna la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado morían en pocos meses, por lo que apenas había lugar a que se produjese metastatización hacia el cerebro antes de que los pacientes falleciesen. Las nuevas terapias han alargado el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global, lo que explicaría un incremento de la incidencia de metástasis de cáncer colorrectal en sitios que anteriormente eran poco frecuentes como pueden ser el cerebro y/o el hueso (32).

En cuanto a las metástasis óseas de cáncer colorrectal, antes de la introducción de los nuevos quimioterápicos su incidencia estaba en torno al 10-24% según las series autópsicas de pacientes con cáncer colorrectal avanzado (33). Más recientemente un estudio retrospectivo de 252 pacientes con cáncer colorrectal detectó un 5,5% de metástasis óseas sincrónicas con el diagnóstico de dicho cáncer (34).

En cualquier caso, las metástasis cerebrales y óseas, pese a haber aumentado su incidencia en los últimos años debido al aumento de supervivencia producido por los nuevos quimioterápicos, en la práctica clínica habitual

continúan ocupando un papel anecdótico si las comparamos con la cantidad de pacientes que presentan metástasis en otros lugares como el hígado, el pulmón o los que presentan carcinomatosis peritoneal.

La American Joint Committee on Cancer (AJCC) mediante su clasificación Tumor Node Metastasis (TNM) establece el pronóstico del cáncer de colon y recto graduándolo desde estadio I (mejor pronóstico) hasta estadio IV (peor pronóstico). Los tratamientos complementarios a la cirugía se planifican atendiendo precisamente a la clasificación TNM con vistas a que cada paciente obtenga el máximo rendimiento de dichos tratamientos, minimizando el riesgo de efectos adversos, como bien establecen los esquemas terapéuticos de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Aquí observamos la distribución por estadios al momento del diagnóstico del cáncer colorrectal.

(Figura 1):

ESTADIO DEL CÁNCER COLORRECTAL AL DIAGNÓSTICO

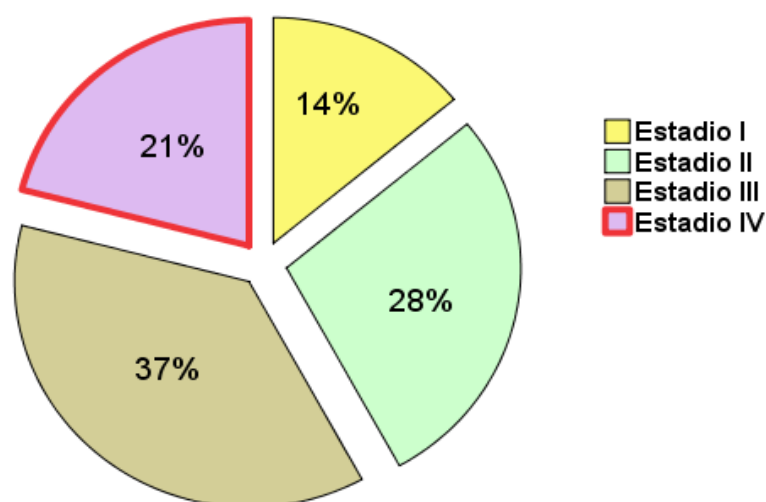


Figura 1: Gráfico que muestra los diferentes estadios al diagnóstico (35)

DEFINICIÓN DE TRATAMIENTO ÓPTIMO EN CÁNCER COLORRECTAL

ESTADIO IV:

En nuestro trabajo, cuando nos referimos al “tratamiento óptimo” de esta enfermedad, nos estamos refiriendo a lo siguiente:

- 1) En metástasis por diseminación por vía sistémica: cirugía resectiva de las metástasis junto con quimioterapia sistémica perioperatoria
- 2) En carcinomatosis peritoneal: cirugía de citorreducción completa o resíduo microscópico junto con quimioterapia sistémica perioperatoria y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

2.2 ETIOPATOGENIA:

El cáncer colorrectal es una enfermedad con etiopatogenia multifactorial (36) en el que cobran importancia factores genéticos (37, 38, 39), ambientales relacionados con el estilo de vida (40) y enfermedades predisponentes como la enfermedad inflamatoria intestinal (41, 42) o el síndrome metabólico (43).

2.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

2.3.1. Tumor primario

Es necesario el estudio anatomopatológico para saber si se ha resecado completamente el tumor a través de la verificación del estado de los bordes quirúrgicos proximal, distal y del margen quirúrgico lateral o radial y se deben determinar las siguientes características del tumor:

-Tamaño tumoral en 3 ejes: dos medidos en superficie endoluminal y el tercero en el espesor máximo de infiltración parietal macroscópica.

-Tipo histológico siguiendo la clasificación de la OMS

-Grado de diferenciación histológica del adenocarcinoma:

- *Bien diferenciado (grado 1)*: más del 95% del tumor forma glándulas.
- *Moderadamente diferenciado (grado 2)*: un 50-95% del tumor forma glándulas.
- *Pobrementemente diferenciado (grado 3)*: menos del 50% del tumor forma glándulas.

Cuando un adenocarcinoma tenga una diferenciación heterogénea el grado se basará en el componente menos diferenciado.

Otra clasificación divide los grados de diferenciación del adenocarcinoma en:

- *De bajo grado*: equivale a los bien y moderadamente diferenciados.
- *De alto grado*: equivale a los pobrementemente diferenciados y a los indiferenciados.

-Invasión de venas en la grasa peritumoral: Se debe visualizar un número suficiente de venas de la grasa peritumoral para su valoración.

-Estadio o extensión de la enfermedad: localizada, regional, diseminada

- Nivel profundo de infiltración: afecta a submucosa, a muscular propia, a grasa perivisceral, sobrepasa la serosa, infiltra otro órgano por contigüidad.
- Presencia de metástasis ganglionares: enfermedad regional.
- Metástasis a distancia: enfermedad diseminada.

Terminología

-Adenocarcinoma: se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.

-Adenocarcinoma mucinoso o coloide: más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites (Figura 2):

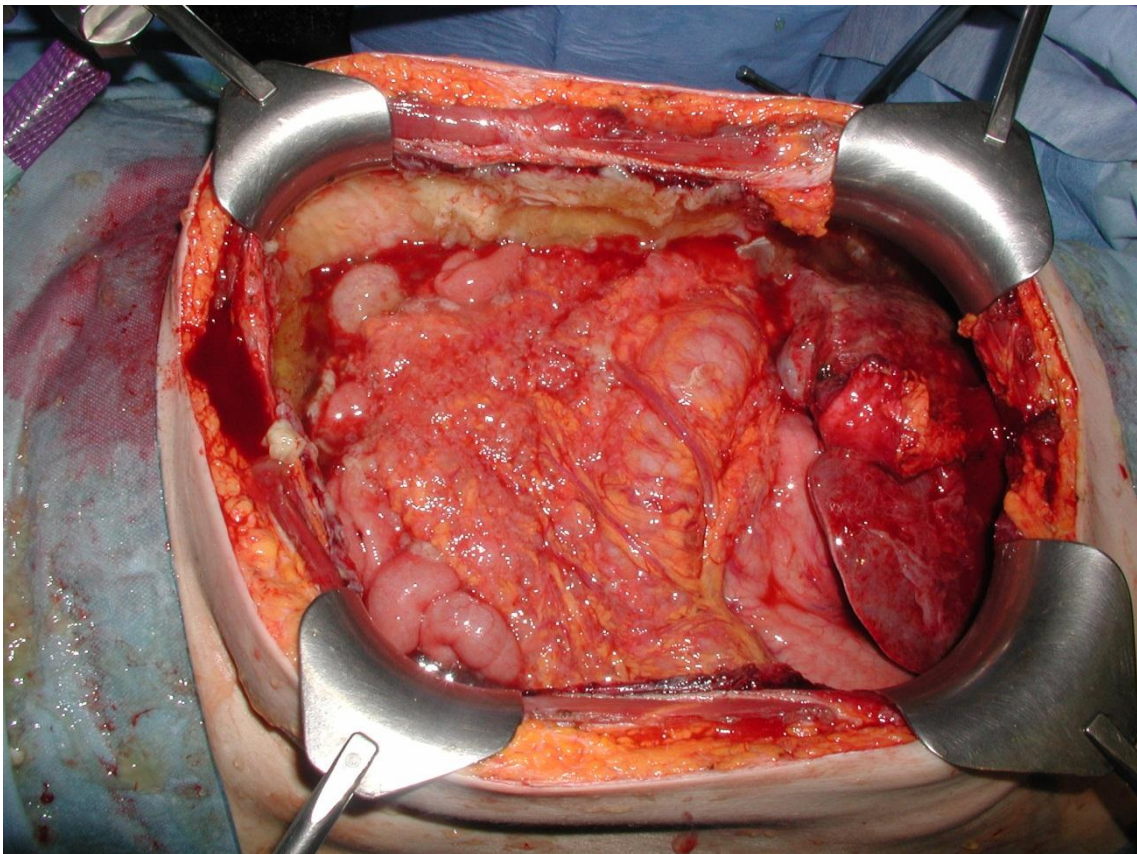


Figura 2: Carcinomatosis peritoneal por un adenocarcinoma mucinoso

-Adenocarcinoma de células en anillo de sello: más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células “en anillo de sello”) independientemente de que pueda haber también lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites

-Carcinoma adenoescamoso: Muestra características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Para esta denominación debería haber más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.

-Carcinoma medular: Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

-Carcinoma indiferenciado: Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

2.3.2. Tumores de pacientes que han recibido radioterapia preoperatoria

El nido tumoral más profundo determinará el nivel profundo de invasión en la estadificación p-TNM. Se debe indicar el “grado de regresión tumoral”, que corresponde a la cantidad aproximada que ha quedado de tumor, utilizando el método de Mandard *et al.* (46) que fue diseñado para los carcinomas epidermoides esofágicos postradioterapia. Puede existir dificultad en encontrar microscópicamente el adenocarcinoma o incluso no encontrarlo. Encontrándolo puede haber incertidumbre en la valoración del grado de diferenciación histológica y en la estadificación debido a los efectos de la radioterapia (provocará fibrosis y atipia celular o alteración de la diferenciación y del tipo histológico del tumor).

2.3.3. Metástasis de adenocarcinoma colorrectal en hígado

Se debe confirmar que se trata de una metástasis, contabilizar el número de nódulos metastásicos y determinar si han sido resecados en su totalidad. Se valorará si el tumor tiene origen en un adenocarcinoma colorrectal por las características morfológicas (glándulas revestidas por epitelio similar al intestinal, frecuente necrosis asociada) y comparando con el tumor primitivo de la pieza de resección colorrectal. Si existen dudas de que el origen de la tumoración sea un carcinoma colorrectal se debe realizar un estudio inmunohistoquímico reglado de la pieza (47). (Figura 3):

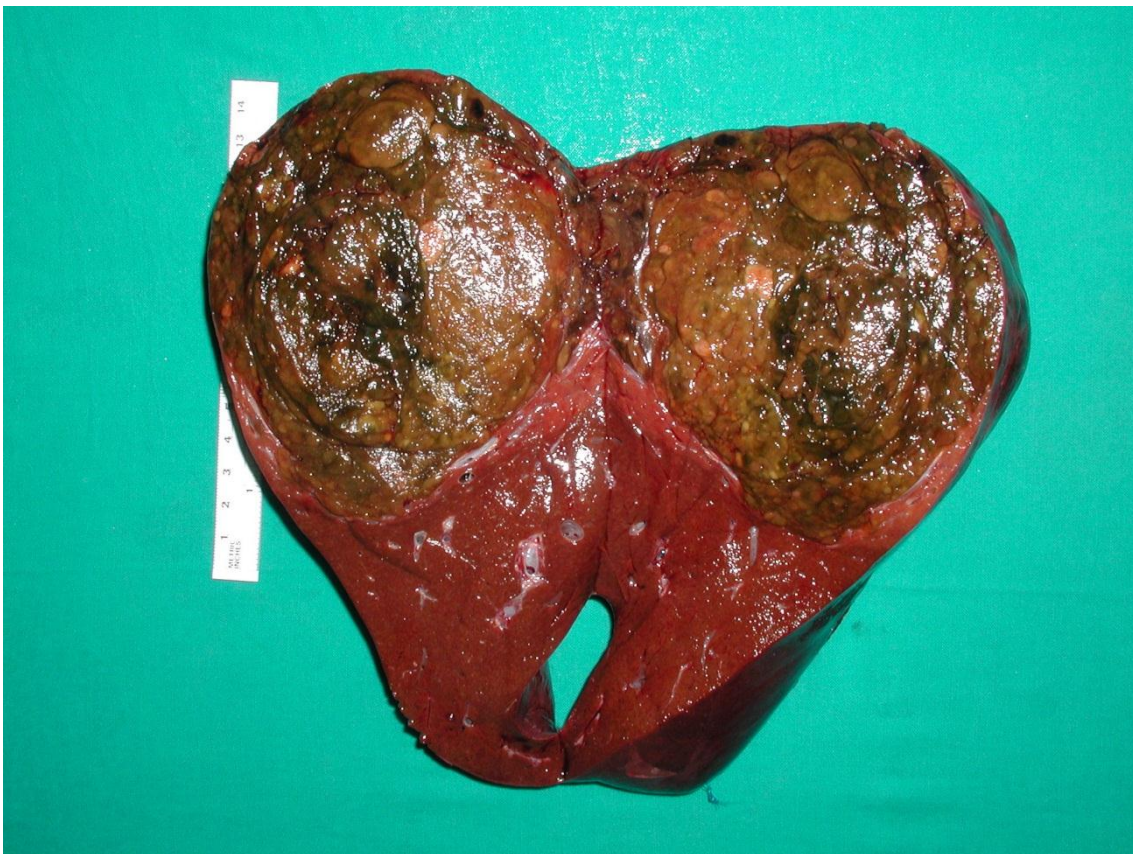


Figura 3: Especimen quirúrgico mostrando una metástasis hepática gigante de cáncer colorrectal

Cambios en la anatomía patológica tras el tratamiento

Se pueden constatar cambios en cuanto al grado de diferenciación y genética tumorales en algunos pacientes tratados inicialmente y que después sufrieron una recidiva de la enfermedad. Lo más frecuente es que estos cambios vayan dirigidos hacia un menor grado de diferenciación histológica y que se den mutaciones en genes que previamente se encontraban en su forma nativa (por ejemplo el K-RAS). Más infrecuentemente podría acontecer una mayor diferenciación de la recidiva tumoral y/o sus metástasis.

2.3.4 Estadificación del cáncer colorrectal: clasificación TNM (6):

T (tumor primario):

Tx: Tumor primario no identificado

T0: Sin evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia, sin transpasar la muscularis mucosae

T1: Invasión de la submucosa

T2: Invasión de la muscularis propia

T3: Invasión de los tejidos peri-colo-rectales

T4a: Invasión del peritoneo visceral

T4b: Invasión de órganos o estructuras vecinas

N (ganglios linfáticos regionales):

Nx: No se identifican ganglios linfáticos regionales

N0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales

N1a: Metástasis en 1 ganglio linfático regional

N1b: Metástasis en 2 ó 3 ganglios linfáticos regionales

N1c: Depósito(s) tumoral(es) en la subserosa, mesenterio, o tejidos no peritonizados pericólicos o perirrectales, sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

N2a: Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales

N2b: Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

M (metástasis a distancia):

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

M1a: Metástasis confinadas a un solo órgano o lugar (por ejemplo hígado, pulmón, ovario o ganglios linfáticos no regionales)

M1b: Metástasis en más de un órgano o sitio o en el peritoneo

Notas:

cTNM: Clasificación clínica

pTNM: Clasificación anatomopatológica

Prefijo “y”: Se usa para aquellos cánceres estadiados tras haber recibido tratamiento previo neoadyuvante

Clasificación por estadios pronósticos según el TNM

ESTADIO 0: Tis N0 M0

ESTADIO I: T1 N0 M0 --- T2 N0 M0

ESTADIO IIA: T3 N0 M0

ESTADIO IIB: T4a N0 M0

ESTADIO IIC: T4b N0 M0

ESTADIO IIIA: T1-T2 N1/N1c M0 --- T1 N2a M0

ESTADIO IIIB: T3-T4a N1/N1c M0 --- T2-T3 N2a M0 --- T1-T2 N2b M0

ESTADIO IIIC: T4a N2a M0 --- T3-T4a N2b M0 --- T4b N1-N2 M0

ESTADIO IVA: Cualquier T, cualquier N, M1a

ESTADIO IV: Cualquier T, cualquier N, M1b

2.4 CLÍNICA:

a) Carcinomatosis peritoneal:

Las metástasis del tumor primario en el peritoneo pueden producir aumento del perímetro abdominal y aparición de ascitis, por bloqueo en la reabsorción del líquido peritoneal fisiológico a nivel de los estomas diafragmáticos. Además esos implantes tumorales pueden producir problemas a nivel local sobre el sitio en el que asientan, produciendo obstrucciones por crecimiento infiltrativo o

perforaciones por necrosis tumoral si asientan sobre asas intestinales. La clínica obstructiva por afectación de estructuras tubulares también se puede manifestar como uropatía obstructiva si afectan a la vía urinaria o como ictericia obstructiva si afectan a la vía biliar, si bien estas manifestaciones no son frecuentes. (Figura 4):

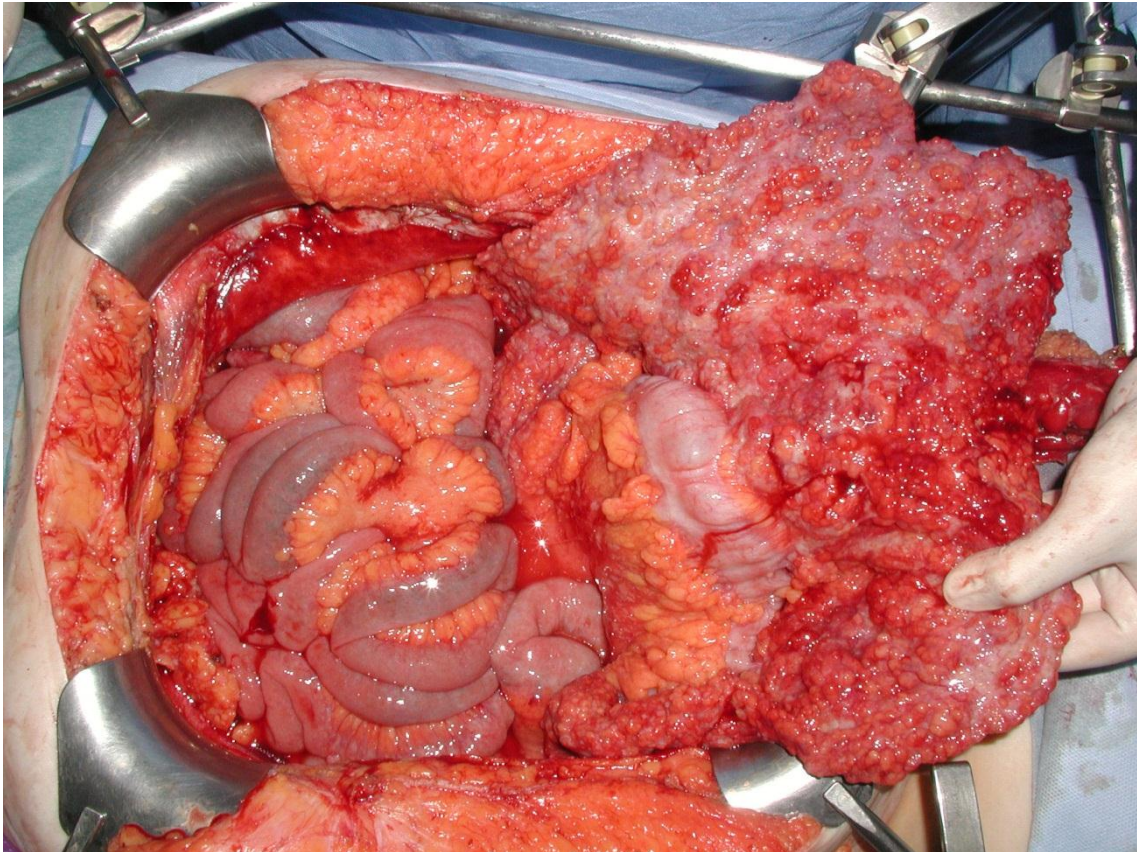


Figura 4: Omento mayor afectado por implantes de carcinomatosis peritoneal

b) Metástasis hepáticas:

La clínica derivada de la diseminación tumoral metastásica en el hígado viene dada tanto por el volumen, como por la localización de esas metástasis. Pueden producir un aumento del tamaño hepático (hepatomegalia) si son muy voluminosas y si se encuentran cerca de la superficie hepática. Si éste fuera el caso, también podrían producir dolor por distensión de la cápsula de Glisson, al ser ésta una estructura inervada por ramas viscerales del sistema nervioso.

También podrían producir ictericia por compresión en su crecimiento de estructuras importantes del árbol biliar. En casos extremos podrían producir hipertensión portal o insuficiencia hepática por no disponer el individuo del suficiente parénquima hepático sano y funcional debido al crecimiento de esas metástasis. (Figura 5):

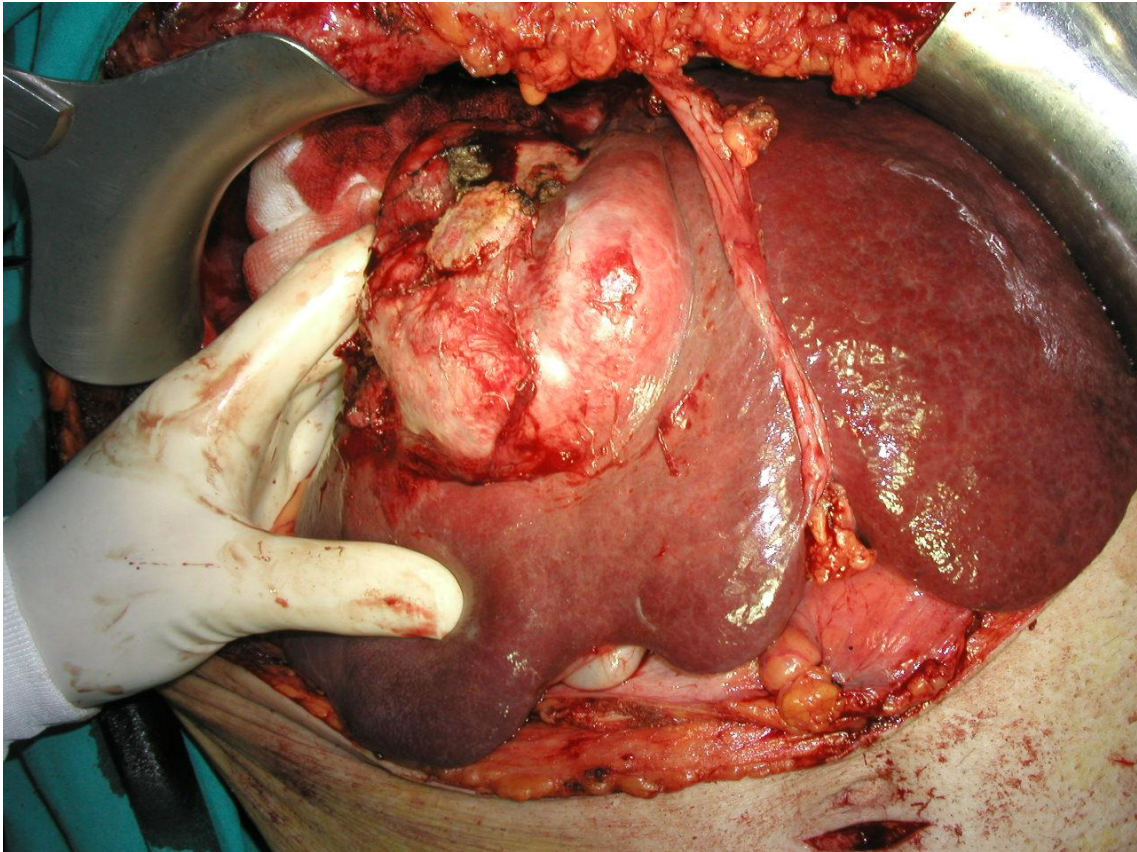


Figura 5: Hígado afectado por metástasis gigante

Hay estudios que han mostrado que el sangrado rectal está relacionado con estadios iniciales de la clasificación TNM, mientras que las alteraciones en el ritmo intestinal y el dolor abdominal se han relacionado con estadios más avanzados dentro de esta misma clasificación (48).

2.5 DIAGNÓSTICO:

PRUEBAS DE ESTADIFICACIÓN

Ecoendoscopia:

Con la incorporación de la ultrasonografía endoscópica al arsenal de las técnicas diagnósticas se ha producido un gran avance en el campo de la estadificación de las neoplasias del tracto digestivo, ya que la ecoendoscopia permite valorar el grado de afectación de la pared del tubo digestivo por la lesión, la existencia de invasión vascular o de estructuras vecinas y la presencia de adenopatías. Múltiples estudios hacen referencia a la superioridad de la ecoendoscopia frente a otras técnicas de imagen como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) para la estadificación locorregional (T y N de la clasificación TNM) de los tumores del tubo digestivo, con una precisión diagnóstica aproximada de un 80-90% para la estadificación T y un 70-80% para la estadificación N. Además la posibilidad de realizar punción aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia ha aumentado el potencial diagnóstico de la técnica, de manera que la precisión diagnóstica para el estadio N puede llegar al 90-95% (50).

Tomografía axial computarizada (TAC):

Es una prueba de imagen rápida, accesible, capaz de evaluar simultáneamente distintas regiones corporales y que tiene un menor coste que la Resonancia Magnética. Sus principales desventajas son el uso de radiación ionizante, el uso de contraste intravenoso (potencialmente nefrotóxico) y su limitado rendimiento para la evaluación de partes blandas. En cuanto al cáncer colorrectal, la principal desventaja del TAC estaría en la evaluación del cáncer

de recto, ya que tiene poca capacidad para diferenciar el grado de invasión tumoral en las distintas capas de la pared, especialmente para discriminar entre T1 y T2, lo que no se ha logrado mejorar ni siquiera tras la incorporación del TAC multicorte con reconstrucción multiplanar.

Con los antiguos tomógrafos la concordancia entre los resultados de la imagen por TAC y los resultados de la anatomía patológica era del 74%, con una sensibilidad del 78% para discriminar la invasión más allá de la muscular propia y una especificidad del 67%, con un valor predictivo positivo del 91% y un valor predictivo negativo del 40%. Con el desarrollo del TAC multicorte las concordancias tanto para el T como para el N se han visto ostensiblemente mejoradas al realizar reconstrucciones multiplanares. El TAC multicorte aumenta la concordancia con respecto a la histopatología para evaluar el T hasta un 86%, pero no discrimina bien entre T1 y T2. Para la evaluación del compromiso de la fascia mesorrectal existe un bajo rendimiento del TAC multicorte comparado con la imagen por Resonancia Magnética. En un estudio reciente que evalúa mediante TAC multicorte el compromiso de la fascia mesorrectal se estudiaron los tumores T4 y los T3 que tuviesen menos de 1 mm de margen libre entre tumor y la fascia mesorrectal y se observó una concordancia de 95% con respecto a los resultados de la anatomía patológica. La concordancia para evaluar el grado de afectación de los ganglios linfáticos mesorrectales fue inicialmente de un 57%. No obstante, otros estudios recientes con TAC multicorte han conseguido mejorar esta concordancia.

Hay un pequeño porcentaje (17%) de las lesiones indeterminadas en el TAC de tórax que resultan ser verdaderas metástasis tras el seguimiento con TAC seriado. Sin embargo para una correcta filiación de las metástasis pulmonares

sería preferible la realización de un PET-TAC para tener un estudio completo y más preciso. Para la evaluación de las metástasis hepáticas el uso del TAC multicorte y el comportamiento de las lesiones durante las diferentes fases de contraste endovenoso (fase sin contraste, arterial y portal), permiten diferenciar las lesiones hepáticas benignas de las malignas. En las lesiones mayores de 10 mm la sensibilidad es del 75% y el valor predictivo positivo del 86%. Para las lesiones menores de 10 mm la sensibilidad disminuye hasta el 63% y el valor predictivo positivo hasta el 45%. La sensibilidad global es del 69% y valor predictivo positivo global del 69%. (Figura 6):

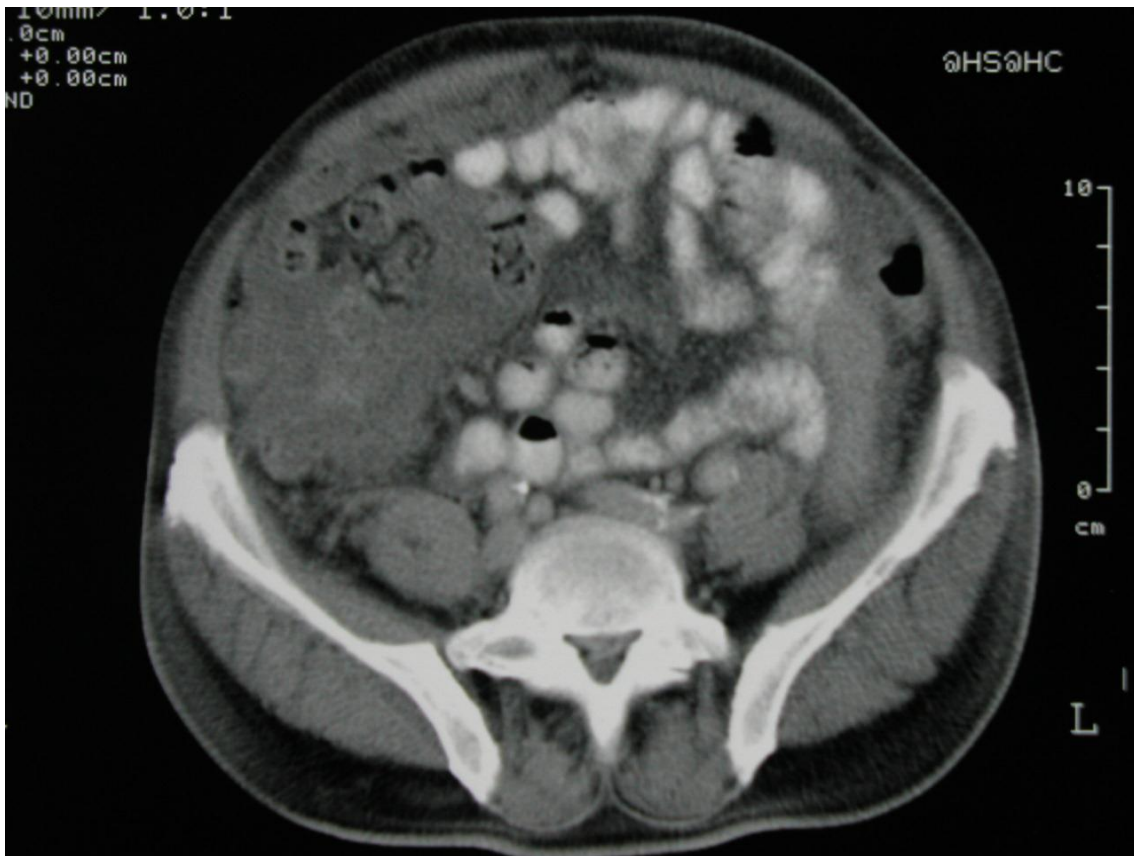


Figura 6: TAC con imagen sugerente de implantes de carcinomatosis peritoneal

Resonancia magnética nuclear

En la evaluación pretratamiento del cáncer de recto basada en scanner de resonancia magnética, la atención se focaliza en la precisión a la hora de

evaluar la invasión en profundidad del tumor en las distintas capas de la pared del recto, la invasión extramural en el margen de resección circunferencial y la fascia mesorrectal, o lo que es lo mismo, el borde circunferencial de la resección quirúrgica. La precisión de la resonancia magnética en la estadificación locorregional del cáncer colorrectal ha mejorado en los últimos años gracias a las nuevas tecnologías de imagen. La capacidad para detectar pólipos a partir de un centímetro es entre el 60-100%, y para detectar un cáncer del 100%. La sensibilidad mediante TAC en la evaluación de la T (del TNM) es del 75%. La sensibilidad mediante resonancia magnética para esto mismo es del 93%, mientras que para la ecografía endorrectal es del 78%. Para comprobar la afectación extramural del tumor por imagen la resonancia magnética tiene mejor rendimiento que el TAC (51). (Figura 7):



Figura 7: RMN con imagen sugestiva de metástasis de cáncer colorrectal

Tomografía por emisión de positrones (PET):

Su utilidad en la práctica clínica viene marcada por lo siguiente:

-Localización del sitio o sitios de recurrencia tras el tratamiento de la enfermedad en pacientes que tienen una elevación del nivel de antígeno carcinoembrionario (CEA) en sangre y que no han sido evidenciados por otros métodos de imagen.

-Evaluación de los pacientes que se piensa que puedan ser candidatos a una resección de metástasis hepáticas aisladas de cáncer colorrectal.

-Capacidad de detectar metástasis extrahepáticas en pacientes considerados candidatos a una resección hepática por metástasis (52) (Figura 8):



Figura 8: PET-TAC con imagen sugerente de implante de carcinomatosis peritoneal

Estimación del PCI preoperatoriamente en pacientes con carcinomatosis peritoneal mediante pruebas de imagen

Se ha tratado de establecer un Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) radiológico con el fin de conocer preoperatoriamente este indicador pronóstico que cuantifica el grado de extensión de la carcinomatosis peritoneal para poder planificar la mejor estrategia terapéutica a seguir.

En la práctica habitual el método de imagen más comúnmente utilizado es la Tomografía Axial Computarizada con contraste intravenoso por ser la prueba de imagen con mayor disponibilidad en la mayoría de los centros. Sin embargo, también se puede establecer el PCI radiológico mediante otras técnicas como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) o la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

En un artículo recientemente publicado se trató de realizar una determinación del PCI radiológico comparando la RMN y el PET y estableciendo la correlación con el PCI tras la cirugía (53). Tanto la RMN como el PET proporcionaron una detección fiable de la carcinomatosis peritoneal, con un valor predictivo positivo por área del PCI del 98%, un valor predictivo negativo del 84%, sensibilidad del 93%, especificidad del 96% y una correlación con el PCI postoperatorio del 94% para el PET y un valor predictivo positivo del 97%, valor predictivo negativo del 73%, sensibilidad del 87%, especificidad del 92% y una correlación con el PCI postoperatorio del 88% para la RMN.

2.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

2.6.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL

El único tratamiento curativo para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal es la resección completa del tumor primario y sus metástasis. Tradicionalmente se decía que solamente entre el 10 y el 20% de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal eran candidatos a una resección quirúrgica radical (7). Con los avances recientes en las técnicas de imagen preoperatorias, el perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como la introducción de nuevos quimioterápicos perioperatorios y la adecuada selección de los pacientes, han mejorado las tasas de resecabilidad y de supervivencia a 5 años. En los últimos años casi se ha duplicado la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal resecadas, situándose en torno al 60% en algunas series (17, 54).

No existe supervivencia a 5 años para los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal que no han sido tratados, mientras que en los pacientes tratados con resección hepática ronda el 35-58% en las series de los últimos años. No existen estudios prospectivos y aleatorizados que comparen la resección quirúrgica con la abstención terapéutica o con otras modalidades de tratamiento en pacientes con metástasis resecables, dado que hoy en día no es ético plantear este tipo de estudios debido a la superioridad de la resección en la supervivencia a largo plazo demostrada con evidencia científica (55, 56).

Los criterios clásicos de reseccabilidad estaban basados en estudios que establecían determinados factores clínico-patológicos como contraindicaciones para la resección. La resección se indicaba solamente en los pacientes con 1 a 3 metástasis unilobares diagnosticadas preferiblemente 12 meses después de la resección del tumor primario, con lesiones reseccables con un margen sano del hígado de al menos 1 centímetro y en ausencia de adenopatías hiliares o enfermedad extrahepática (57, 58, 59).

Hoy en día, gracias a la experiencia divulgada por grandes centros de cirugía hepatobiliar de todo el mundo, se ha demostrado que pacientes con estos factores clínico-patológicos adversos que marcaban los criterios clásicos de reseccabilidad pueden tener una buena supervivencia a largo plazo tras la resección hepática (8, 60). Esto ha producido un cambio en los criterios de reseccabilidad, dejando atrás los criterios morfológicos y aceptando el concepto de resección completa tanto macroscópica como microscópica (R0) en todas las lesiones del hígado como parámetro fundamental para optar por la resección quirúrgica.

Los límites de la reseccabilidad ya no vienen definidos por la enfermedad que se extirpa, sino que este concepto está superado y actualmente se establecen en relación al parénquima hepático remanente tras la resección. Esto ha supuesto un aumento en el número de pacientes candidatos a la resección quirúrgica.

En los criterios clásicos se impuso que el margen sano mínimo debía ser de 1 centímetro, contraindicándose el tratamiento quirúrgico cuando se preveía que ésto no se iba a conseguir. En estudios más recientes se ha constatado que la anchura real del margen quirúrgico no tiene ningún efecto en la supervivencia,

ni en la recidiva local hepática siempre que el margen microscópico sea por lo menos de 1 milímetro (61).

Tradicionalmente la enfermedad extrahepática estaba considerada casi de manera universal como una contraindicación para la resección de las metástasis hepáticas. Recientemente se ha podido demostrar que es posible conseguir un índice de supervivencia a 5 años de 12-37% después de la resección hepática en determinados pacientes con enfermedad extrahepática, independientemente de su localización (pulmón, ganglios linfáticos del tumor primario, retroperitoneales, del pedículo hepático, o carcinomatosis) (62, 63). Dichos pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente y debería considerarse la resección solamente tras confirmar una estabilidad de la enfermedad o tras obtener una buena respuesta a la quimioterapia sistémica y siempre y cuando se vaya a obtener una resección R0 de la enfermedad intra y extrahepática.

Actualmente la oclusión de la vena porta (PVO=portal vein occlusion) es una técnica afianzada cuyo objetivo es mejorar la función hepática residual tras practicar una hepatectomía dado que consigue aumentar el remanente hepático entre el 10% y el 15% (64) debido a que se produce una redistribución del flujo portal hacia los segmentos del hígado remanente. Esta técnica se puede realizar percutáneamente con control ecográfico y fluoroscópico, con el paciente bajo sedación consciente en la sala de radiología intervencionista y sin necesidad de laparotomía.

Las indicaciones de esta técnica varían dependiendo de los factores que afectan al volumen residual hepático necesario para mantener una función

hepática adecuada tras la resección hepática en cada paciente concreto. La presencia de enfermedad en el hígado remanente, la administración de quimioterapia preoperatoria, el índice de masa corporal del paciente, el grado y la complejidad de la resección prevista, así como las comorbilidades que presente el paciente deben ser tenidas en cuenta.

Por todo ello el límite del volumen residual para una resección segura varía de un paciente a otro y se han establecido unos límites guía. En pacientes con un hígado sano se indica la oclusión de la vena porta cuando el volumen residual calculado es $\leq 20\%$ (los segmentos hepáticos II y III suponen el 20% del volumen total en más del 75% de pacientes en ausencia de hipertrofia) (64). La quimioterapia preoperatoria repercute de forma negativa en la función hepática, por lo que se establece la indicación de oclusión de la vena porta en pacientes que hayan recibido quimioterapia previa cuando el volumen residual calculado sea $\leq 30\%$. En los pacientes con fibrosis o cirrosis hepática se indicará la oclusión de la vena porta cuando el volumen residual sea $\leq 40\%$ (65, 66).

Para convertir en resecables metástasis que inicialmente eran irresecables se ha promulgado el concepto de *downstaging* utilizando quimioterapia sistémica. Con los protocolos de quimioterapia actuales que combinan 5-fluorouracilo, ácido folínico y Oxaliplatino o Irinotecan, se han conseguido rescatar para la cirugía del 10 al 30 % de pacientes (67, 68) y se esperan cifras mayores con los nuevos anticuerpos monoclonales (cetuximab y bevacizumab). Además las supervivencias a largo plazo conseguidas en estos pacientes son casi superponibles a las de los pacientes resecados primariamente.

La resección hepática debe realizarse tan pronto como la enfermedad metastásica se convierta en resecable sin prolongar más la quimioterapia, ya que ésta no es inocua para el hígado. La progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante debe considerarse como una contraindicación relativa para la resección quirúrgica, dado que supone un factor pronóstico desfavorable.

Otras formas de aumentar las tasas de resección de las metástasis hepáticas son la cirugía programada en dos tiempos (69) y la resección combinada con radiofrecuencia o criocirugía (70).

En pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa se presentará una recidiva de la enfermedad en alrededor del 60% de los casos, de los cuales un 20% se tratará exclusivamente de una recidiva hepática y subsidiaria de una segunda resección cumpliendo los mismos criterios de indicación de la primera.

El valor de las hepatectomías iterativas por recurrencia de la enfermedad ha sido objeto de debate en los últimos años. Analizando los resultados de series controladas en las que se mantenían las indicaciones similares a las de la primera resección, se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad quirúrgica (19-32% y 0-2% respectivamente) son comparables a las de la primera resección, consiguiendo una supervivencia media entre 32 y 46 meses (71, 72) (Figura 9):

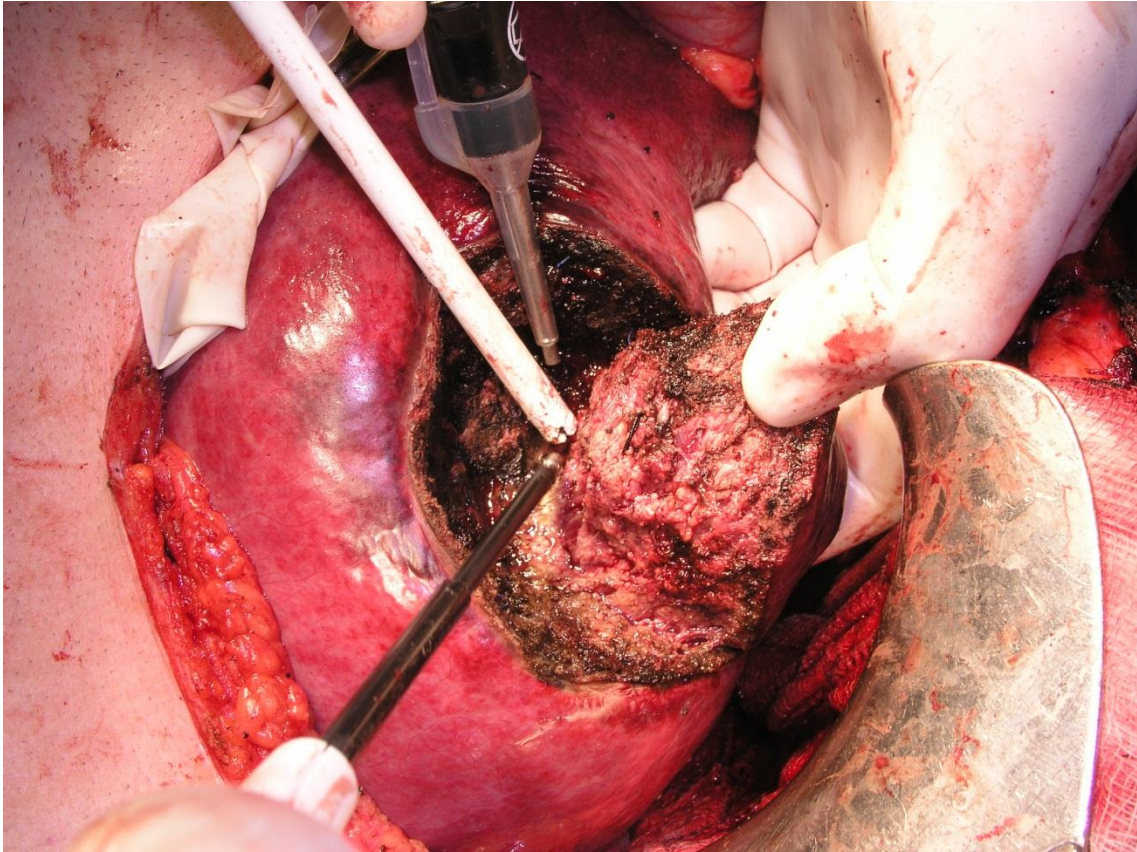


Figura 9: Resección quirúrgica de metástasis hepática de cáncer colorrectal

2.6.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN COLORRECTAL

El Profesor Paul H. Sugarbaker desde 1982 planteó la carcinomatosis peritoneal como un estadio locorregional de la enfermedad y desarrolló una nueva técnica terapéutica basada en el tratamiento de la enfermedad macroscópica mediante cirugía citorreductora radical oncológica gracias a las peritonectomías por él desarrolladas, seguido del tratamiento de la enfermedad residual microscópica con la aplicación directa intraabdominal de quimioterapia de intensificación locorregional modulada por hipertermia intraoperatoria y de quimioterapia intraabdominal postoperatoria precoz. Con este nuevo esquema terapéutico su grupo obtuvo supervivencias a 5 años superiores al 30% tras

citorreducciones completas y en grupos selectos incluso curaciones de enfermos hasta ahora erróneamente considerados terminales (9).

Cirugía citorreductora radical oncológica en la carcinomatosis peritoneal

El objetivo fundamental de cualquier tratamiento quirúrgico radical oncológico es la erradicación completa de todo el tejido tumoral maligno. Este principio ha quedado suficientemente demostrado para la cirugía del tumor primario y para la enfermedad metastásica en hígado y pulmón.

El objetivo de la cirugía citorreductora es conseguir una extirpación completa de la enfermedad tumoral macroscópica. Sugarbaker desarrolló la técnica quirúrgica específica (peritonectomía) que posibilita la realización de este tipo de cirugía en pacientes con carcinomatosis peritoneal (73).

Las peritonectomías se utilizan exclusivamente en áreas afectadas por tumor visible y con la intención de conseguir una reducción de la enfermedad al nivel microscópico, pero la propia cirugía solamente no puede ser completa a ese nivel y por ello se necesita complementar con la administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica para tratar la enfermedad microscópica.

El principal inconveniente del tratamiento de la enfermedad peritoneal es la imposibilidad de realizar una resección quirúrgica completa, dado que siempre se produce una diseminación invisible (microscópica) en la cavidad abdominal. La persistencia de la enfermedad microscópica residual que el cirujano no ve es lo que finalmente mata al paciente (74). La experiencia ha demostrado que si se utiliza solo la cirugía, el 100% de los pacientes recidivarán a pesar de que aparentemente la enfermedad parezca localizada y haya sido completamente

resecada (75). La reimplantación de células malignas en pacientes con carcinomatosis peritoneal en las superficies de las peritonectomías debería ser esperada a menos que la cirugía se realice asociada a quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

No tener en cuenta al peritoneo como primera línea de defensa contra la carcinomatosis produciría una mayor diseminación, aparición de implantes en estructuras vitales, que los implantes más profundos no puedan ser extirpados mediante peritonectomías y por lo tanto, menos citorreducciones curativas.

Por estos motivos las peritonectomías se utilizan exclusivamente en áreas afectadas por tumor, respetando siempre las superficies libres de implantación tumoral (Figura 10):

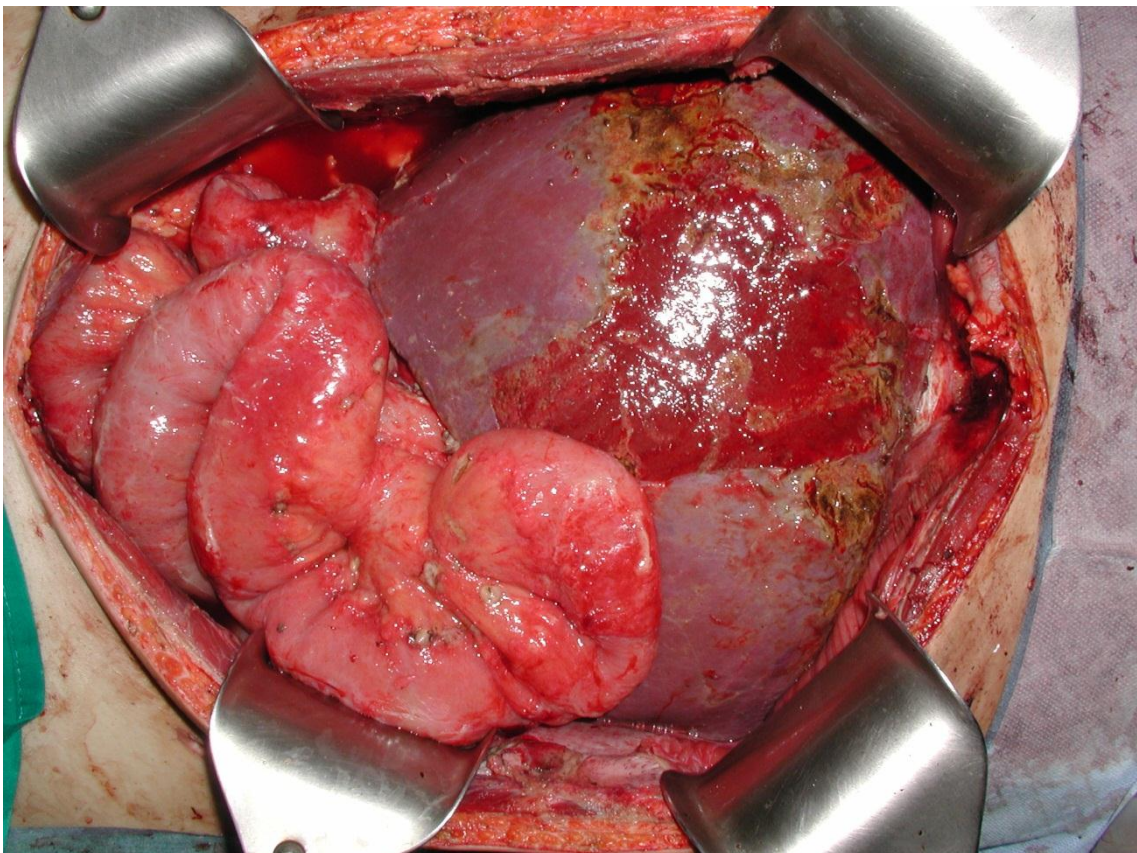


Figura 10: Resección de la cápsula de Glisson hepática afectada por implantes de carcinomatosis peritoneal

Con el tratamiento precoz y agresivo de la carcinomatosis peritoneal de cualquier origen en sus niveles mínimos de enfermedad se obtienen los mejores resultados. En el caso de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal sólo se pueden conseguir supervivencias a largo plazo tras la resección de todos los implantes peritoneales visibles y/o los órganos afectados.

Lamentablemente hay ocasiones en las que no es posible una erradicación completa de toda la enfermedad. Los principales factores limitantes lo constituyen el peritoneo visceral a nivel del hilio hepatobiliar, la retracción del mesenterio y la afectación masiva del intestino delgado por infiltración tumoral.

Las metástasis hepáticas suponían tradicionalmente un factor limitante en el tratamiento de enfermos con carcinomatosis peritoneal asociada al considerar esta situación como una enfermedad sistémica diseminada vía hematógena portal. Elías (76) demostró que en ocasiones el abordaje simultáneo de la carcinomatosis peritoneal en el transcurso de cirugías de resección de metástasis hepáticas puede ser un tratamiento tolerado por los pacientes y eficiente en los casos en los que se consigue una citorreducción completa de la enfermedad. Doce de sus pacientes fueron tratados mediante hepatectomía y citorreducción completa de la enfermedad peritoneal concomitante y quimioterapia postoperatoria precoz intraperitoneal. No hubo mortalidad en su serie, ni complicaciones sistémicas por la quimioterapia y tras una media de seguimiento de 14 meses no se objetivó recurrencia de la enfermedad peritoneal en ninguno de los casos y 7 pacientes estaban libres de enfermedad.

A día de hoy podemos afirmar que el límite actual del tratamiento de la enfermedad diseminada por cáncer colorrectal viene marcado porque la enfermedad esté confinada a la cavidad abdominal (recurrencia locorregional, diseminación linfática retroperitoneal, diseminación peritoneal o metástasis hepáticas), siempre y cuando la cirugía asegure la resección radical oncológica de toda la enfermedad visible y siempre que vaya acompañada del tratamiento de la enfermedad microscópica residual mediante la administración simultánea de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. (77)

2.7 TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS A LA CIRUGÍA

2.7.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO:

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal desarrollan metástasis y en el 85% de los casos dichas metástasis son irresecables.

La enfermedad metastásica se desarrolla más frecuentemente de manera metacrónica después del tratamiento del cáncer de colon a nivel locorregional, siendo el hígado el órgano más afectado. El 20-35% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepáticas sincrónicas.

Algunos estudios indican que la enfermedad hepática colorrectal metastásica sincrónica se asocia a una enfermedad más diseminada y con un peor pronóstico que el de la enfermedad hepática colorrectal metastásica metacrónica (78).

La presencia de metástasis extrahepáticas, la presencia de más de 3 tumores y un intervalo libre de enfermedad inferior a 12 meses, indican un mal pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal (79).

Estudios con pacientes seleccionados que se sometieron a cirugía de resección de las metástasis hepáticas colorrectales han demostrado que es posible la curación y que ese debe ser el objetivo terapéutico para este tipo de pacientes. Estudios recientes han obtenido índices de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de aproximadamente el 20% en pacientes sometidos a cirugía de resección de las metástasis hepáticas (61).

Para los pacientes con metástasis irresecables y un tumor primario no resecado que no presente una obstrucción aguda, raras veces se recomienda una resección paliativa del tumor primario y la quimioterapia sistémica es la terapia inicial más adecuada. La evidencia científica que apoya la resección quirúrgica de metástasis extrahepáticas en pacientes con cáncer colorrectal metastásico es extremadamente limitada en la literatura (80, 81).

-Terapias dirigidas al hígado

A pesar de que el procedimiento de elección para pacientes con enfermedad metastásica resecable es la resección quirúrgica, algunos pacientes seleccionados con enfermedad metastásica circunscrita al hígado o predominantemente hepática tienen otras opciones de tratamiento. El rol de las terapias no resectivas dirigidas al hígado en el tratamiento de metástasis colorrectales es aún controvertido.

a) Infusión arterial hepática:

La colocación de un puerto arterial hepático o una bomba implantable durante la intervención quirúrgica de resección hepática con una infusión posterior de quimioterapia dirigida a las metástasis hepáticas a través de la arteria hepática (IAH) es una opción terapéutica (categoría 2B).

b) Radiación dirigida al hígado:

Incluyen la radioembolización arterial con microesferas de itrio-90 y la radioterapia de haz externo (estereotáxica) conformacional. Esta última se puede considerar en casos altamente seleccionados con una cantidad limitada

de metástasis hepáticas o pulmonares, en los que el paciente es sintomático (recomendación categoría 3) o en el marco de un ensayo clínico.

c) Ablación tumoral:

A pesar de que la resección quirúrgica es la técnica de elección para el tratamiento local de la enfermedad metastásica resecable, algunos pacientes que no pueden someterse a una resección debido a comorbilidades, a la ubicación de las lesiones metastásicas o a un volumen hepático insuficiente tras la resección, pueden ser candidatos a la terapia de ablación tumoral.

Existen estudios retrospectivos que han comparado la ablación por radiofrecuencia (ARF) con la resección hepática en el tratamiento de las metástasis hepáticas. La mayoría de estos estudios ha demostrado que la ARF es inferior a la resección en cuanto a tasas de recidiva local y de supervivencia global a 5 años (82).

Una revisión de la ASCO en 2010 determinó que no se ha llevado a cabo un buen estudio de la ARF en el contexto de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, dado que no se ha publicado ningún ensayo controlado aleatorizado (83). Recientemente, una revisión sistemática de la Base de Datos Cochrane en 2012 llegó a conclusiones similares (84).

-Determinación de la resecabilidad:

Los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico potencialmente resecable deben someterse a una evaluación inicial por parte de un equipo multidisciplinar, incluyendo una consulta quirúrgica (a cargo de un cirujano hepático experimentado en casos que involucren metástasis hepáticas) para

valorar el estado de la resecabilidad. Los criterios que determinan si el paciente es candidato a una resección de la enfermedad metastásica son la probabilidad de realizar una resección completa de toda la enfermedad con márgenes quirúrgicos negativos y conseguir mantener una reserva funcional hepática adecuada.

El tamaño de las metástasis por sí solo, raras veces constituye una contraindicación para realizar la resección. No se debe realizar una resección a menos que sea posible, de un modo realista, la resección completa de toda la enfermedad tumoral (resección R0) puesto que no se ha demostrado que una resección incompleta sea beneficiosa.

-Conversión a la resecabilidad

La mayoría de los pacientes con enfermedad colorrectal metastásica presentan una enfermedad no resecable. Sin embargo, para aquellos pacientes con una enfermedad irresecable limitada al hígado que debido a una afectación de estructuras vitales no es resecable a menos que se logre una regresión de la enfermedad, se está considerando cada vez más la administración de quimioterapia sistémica en casos altamente seleccionados en un intento por reducir el tamaño de las metástasis colorrectales y convertirlas en resecables.

En los pacientes que presentan un gran número de metástasis en hígado o pulmón probablemente no se pueda lograr una resección R0 solamente en base a una respuesta favorable con la quimioterapia, dado que existe una probabilidad baja de conseguir una erradicación completa de todo el residuo metastásico únicamente con quimioterapia.

Se debe considerar a estos pacientes como si tuvieran una enfermedad no resecable y no susceptible de una terapia de conversión. No obstante, en algunos casos altamente seleccionados, los pacientes con una buena respuesta a la quimioterapia de conversión pueden cambiar su estado de no resecables a resecables.

Se puede utilizar cualquier régimen de quimioterapia activa en un intento por convertir el estado de un paciente de no resecable a resecable, dado que el objetivo no es específicamente la erradicación de la enfermedad micrometastásica sino el obtener la mayor regresión de tamaño posible de las metástasis visibles (67, 68, 85).

Se han publicado recientemente resultados favorables de ensayos clínicos aleatorizados que evalúan los regímenes FOLFIRI o FOLFOX para la conversión de la enfermedad no resecable en resecable en combinación con inhibidores del receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico (anti-epidermal growth factor receptor, EGFR) (86).

Cuando se planifica este tipo de estrategia terapéutica, se recomienda que se planifique también una reevaluación quirúrgica 2 meses antes del inicio de la quimioterapia y que aquellos pacientes que continúen recibiendo quimioterapia se sometan a una reevaluación quirúrgica cada 2 meses en lo sucesivo.

-Terapia neoadyuvante y adyuvante para la enfermedad metastásica resecable

Se recomienda que se considere un régimen de quimioterapia sistémica activa administrándola durante un periodo de tiempo de tratamiento perioperatorio total de 6 meses para los pacientes que se sometan a resecciones hepáticas o

pulmonares con el fin de incrementar la posibilidad de erradicación de la enfermedad microscópica residual (87).

Los regímenes recomendados para la terapia adyuvante y la terapia neoadyuvante son los mismos. Sin embargo, si el tumor crece durante el tratamiento neoadyuvante, se recomienda un régimen activo de enfermedad avanzada o bien la observación.

La secuenciación óptima de la quimioterapia continúa siendo poco clara. Los pacientes con una enfermedad resecable pueden someterse primero a una resección hepática y luego a quimioterapia adyuvante postoperatoria. De manera alternativa, se puede utilizar la quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante más posoperatoria) (88).

Las potenciales ventajas de la quimioterapia perioperatoria incluyen: el tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica, la determinación del nivel de respuesta a la quimioterapia (la cual puede ser un factor pronóstico y ayudar a planificar la terapia postoperatoria) y evitar una terapia local en aquellos pacientes con un avance temprano de la enfermedad. La potencial desventaja sería dejar pasar la “ventana de la oportunidad” para una resección, bien sea por la posibilidad de una progresión de la enfermedad o por producir una respuesta completa, dificultando así la identificación de las áreas para la resección (89).

-Quimioterapia para la enfermedad metastásica o avanzada

El manejo actual del cáncer de colon metastásico incluye varios fármacos activos, ya sea en combinación o como agentes únicos: 5-FU/LV, capecitabina,

irinotecán, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, zivaflibercept y regorafenib.

Como terapia inicial para la enfermedad metastásica en un paciente candidato a terapia intensiva (es decir, un paciente con una buena tolerancia a esta terapia y para quien sería potencialmente beneficioso una tasa alta de respuesta tumoral), se recomienda una selección de 5 regímenes de quimioterapia: FOLFOX (es decir, mFOLFOX6), FOLFIRI, CapeOx, infusión de 5-FU/LV o capecitabina, o FOLFOXIRI (infusión de 5-FU/LV, oxaliplatino e irinotecán).

Pocos estudios han evaluado la secuenciación de terapias en la enfermedad metastásica avanzada. Antes del uso de agentes dirigidos contra dianas moleculares, los datos recopilados por diferentes ensayos clínicos realizados sugirieron que no existe mucha diferencia en los resultados clínicos si se administra una terapia de primera línea o si se administra una terapia menos intensiva seguida de combinaciones más intensivas (90).

Aunque el uso del régimen FOLFOXIRI como terapia inicial es una recomendación de categoría 2B, se considera que no se debería preferir ninguno de los demás regímenes (es decir, FOLFOX, CapeOx, FOLFIRI, 5-FU/LV, capecitabina) sobre los otros como terapia inicial para la enfermedad metastásica. Los agentes biológicos utilizados como parte de la terapia inicial pueden incluir el bevacizumab, cetuximab o panitumumab.

-Agentes biológicos dirigidos contra dianas moleculares

Bevacizumab:

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la actividad del VEGF que juega un papel importante en la angiogénesis tumoral. Los resultados de varios estudios aleatorizados en fase II han mostrado que añadir bevacizumab al tratamiento de 5-FU/LV de primera línea mejora la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable en comparación con aquellos que reciben estos regímenes sin bevacizumab (87, 91, 92). Varios metaanálisis han mostrado un beneficio con el uso del bevacizumab en terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico (93). Un metaanálisis reciente de ensayos controlados aleatorizados mostró que añadir bevacizumab a la quimioterapia está asociado a una mayor incidencia de mortalidad relacionada con el tratamiento comparativamente con la quimioterapia sola sin bevacizumab (94). El uso del bevacizumab puede interferir con la cicatrización de las heridas (95). La terapia de combinación con más de un agente biológico no está asociada con mejoría en los resultados y puede causar un aumento de la toxicidad (96).

-Cetuximab y panitumumab

El cetuximab y el panitumumab son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR que inhiben sus vías de señalización. El panitumumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, mientras que el cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico. Se han estudiado el cetuximab y el panitumumab en combinación con los regímenes FOLFIRI y FOLFOX como opciones de terapia inicial para el tratamiento del cáncer colorrectal

metastásico. Existe un claro beneficio con el uso de inhibidores del EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen KRAS de tipo nativo (97). La toxicidad cutánea es un efecto secundario de ambos agentes y no se considera una reacción a la infusión, sino que este efecto secundario predice un aumento de la respuesta y de la supervivencia (98).

-Cetuximab con FOLFIRI

Se estudió el uso de cetuximab como terapia inicial para la enfermedad metastásica en el ensayo CRYSTAL en donde se asignaron pacientes aleatoriamente para recibir FOLFIRI con o sin cetuximab (99). El incremento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión para los pacientes con tumores con el gen KRAS de tipo nativo que recibían cetuximab se confirmó en una publicación reciente de un análisis actualizado de los datos del ensayo CRYSTAL (100).

-Panitumumab con FOLFIRI:

El régimen FOLFIRI con panitumumab se encuentra en la lista de opciones de la terapia de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico en base a una extrapolación de los datos del tratamiento de segunda línea.

-Cetuximab con FOLFOX:

En un estudio retrospectivo de un subgrupo de pacientes con un estado de KRAS conocido inscritos en el ensayo clínico aleatorizado OPUS, se asoció la adición de cetuximab al régimen FOLFOX con un aumento de la tasa de respuesta objetiva y un riesgo ligeramente inferior de avance de la enfermedad en comparación con sólo FOLFOX, en el subgrupo de pacientes con tumores

con gen KRAS de tipo nativo (101). Estos datos fueron respaldados en una actualización de este estudio (102).

Cabe destacar que los ensayos clínicos más recientes que estudian la eficacia de la adición de cetuximab a los regímenes que contienen oxaliplatino en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico y gen KRAS de tipo nativo no han demostrado beneficios. Dada la falta de un beneficio convincente y el incremento de la incidencia de efectos adversos, no se recomienda el uso de cetuximab con FOLFOX como terapia inicial para pacientes con enfermedad metastásica o avanzada.

-Panitumumab con FOLFOX:

Se ha estudiado también el panitumumab en combinación con los regímenes FOLFOX o FOLFIRI en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los resultados del ensayo clínico PRIME que comparaba el panitumumab más FOLFOX frente a sólo FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal avanzado con gen KRAS de tipo nativo, mostraron una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión con la adición de panitumumab, aunque las diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos no fueron significativas (103).

Por esta razón, la combinación del FOLFOX y el panitumumab continúa siendo una opción más de terapia inicial para pacientes con enfermedad metastásica o avanzada. Cabe destacar que la adición de panitumumab tuvo un impacto perjudicial en la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con tumores caracterizados por el gen KRAS mutado en dicho ensayo.

-El rol del estado de los genes KRAS y BRAF

El receptor para el EGFR ha mostrado estar sobreexpresado en el 19% de los tumores colorrectales (104). Una gran cantidad de la literatura reciente ha demostrado que estas mutaciones en el gen KRAS predicen la falta de respuesta a la terapia con cetuximab o panitumumab y las etiquetas de la FDA para el cetuximab y el panitumumab indican específicamente que estos agentes no se recomiendan para el tratamiento del cáncer colorrectal con estas mutaciones. Aunque ciertas mutaciones del gen KRAS indican una falta de respuesta a los inhibidores del EGFR, varios tumores que tienen el gen KRAS de tipo nativo tampoco responden a estas terapias.

La utilidad del estado del gen BRAF como marcador predictivo es incierta (105, 106). Un análisis actualizado del ensayo CRYSTAL mostró que los pacientes con tumores colorrectales metastásicos con una mutación en el gen BRAF tenían un peor pronóstico que aquellos con el gen de tipo nativo.

-Ziv-aflibercept

Está diseñado para funcionar como una trampa del VEGF para prevenir la activación de los receptores del VEGF y, de esta manera, inhibir la angiogénesis. El Ziv-aflibercept solamente mostró actividad cuando se administró junto con FOLFIRI en pacientes que nunca habían sido tratados con FOLFIRI. No hay datos que sugieran actividad de FOLFIRI más ziv-aflibercept en pacientes que presentaron progresión con el FOLFIRI más bevacizumab o viceversa y no hay datos que sugieran actividad de ziv-aflibercept como agente único. Por todo ello, se considera al ziv-aflibercept como una opción de

tratamiento de segunda línea en combinación con FOLFIRI o irinotecán sólo, tras la progresión con una terapia que no contenga irinotecán.

-Regorafenib

El regorafenib es un inhibidor de moléculas pequeñas de múltiples quinasas (incluyendo los receptores del VEGF, los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos [fibroblast growth factor, FGF], los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas [platelet-derived growth factor, PDGF], el gen BRAF, el gen KIT y el gen RET] que están involucradas en varios procesos, incluyendo el crecimiento tumoral y la angiogénesis. El regorafenib sólo mostró actividad en pacientes que presentaron progresión de la enfermedad con todas las terapias estándar. Por lo tanto, se considera al regorafenib como una línea adicional de terapia para pacientes con cáncer colorrectal metastásico resistente a la quimioterapia. Para los pacientes con el gen KRAS mutado, se puede usar el regorafenib en terapia de tercera línea; los pacientes con el gen KRAS de tipo nativo pueden recibir regorafenib como una tercera o cuarta línea de terapia (107).

2.7.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER METASTÁSICO SINCRÓNICO

La curación quirúrgica potencial incluye a los pacientes con enfermedad metastásica que inicialmente no eran resecables, pero para quienes la curación puede volverse posible después de la quimioterapia preoperatoria. No obstante, en la mayoría de los casos la presencia de una enfermedad extrahepática excluye la resección curativa. La conversión a la resecabilidad por lo general hace referencia a un paciente con una enfermedad que involucra

sólo al hígado y que debido a la afectación de estructuras críticas no puede someterse a una resección a menos que se logre una regresión con quimioterapia

-Metástasis hepáticas o pulmonares sincrónicas resecables

Cuando los pacientes presentan cáncer colorrectal y metástasis hepáticas sincrónicas se puede realizar la resección del tumor primario y las metástasis hepáticas ya sea simultáneamente o mediante un enfoque por etapas. Cuando el hígado remanente es de un tamaño insuficiente de acuerdo con una volumetría estimada por TAC, se puede realizar una embolización preoperatoria de la vena porta del hígado afectado por tumor con el fin de expandir el futuro remanente hepático (108).

La mayoría de las recomendaciones de tratamiento para la enfermedad hepática colorrectal metastásica también se aplican para el tratamiento de metástasis pulmonares colorrectales (109). Se han realizado resecciones hepáticas y pulmonares combinadas en enfermedad metastásica resecable en casos altamente seleccionados (110).

Si un paciente con metástasis hepáticas o pulmonares resecables es candidato a la intervención quirúrgica se recomiendan las siguientes opciones:

- 1) Colectomía y resección hepática (o pulmonar) sincrónica o subsiguiente, seguidas de quimioterapia adyuvante (FOLFOX o CapeOx, de preferencia)
- 2) Quimioterapia neoadyuvante durante 2 a 3 meses (regímenes FOLFIRI, FOLFOX, o CapeOx solos o con bevacizumab; regímenes FOLFIRI o FOLFOX

con panitumumab; FOLFIRI con cetuximab), seguida de una colectomía sincrónica o por etapas con resección hepática o pulmonar

3) Colectomía seguida de terapia neoadyuvante y una resección por etapas de la enfermedad metastásica.

COLON

TRATAMIENTO	TERAPIA ADYUVANTE	VIGILANCIA
<p>Sólo metástasis pulmonares y/o hepáticas sincrónicas resecables</p> <p>Se recomienda que luego de la resección los cirujanos remitan inmediatamente a los pacientes de cáncer de colon a oncólogos médicos.</p>	<p>(enfermedad metastásica reseada)</p> <p>(6 MESES DEL TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE PREFERENCIA)</p>	
<p>Colectomía, con resección pulmonar o hepática por etapas o sincrónica o bien</p> <p>Terapia neoadyuvante (por 2-3 meses)</p> <p>FOLFIRI o FOLFOX o CapeOx ± bevacizumab, o FOLFIRI o FOLFOX ± panitumumab, o FOLFIRI ± cetuximab (sólo gen KRAS de tipo natural), seguido de una colectomía sincrónica o por etapas y resección de la enfermedad metastásica o bien</p> <p>Colectomía, seguida de quimioterapia (por 2-3 meses)</p> <p>FOLFIRI o FOLFOX o CapeOx ± bevacizumab, o FOLFIRI o FOLFOX ± panitumumab, o FOLFIRI ± cetuximab (sólo gen KRAS de tipo natural) y resección por etapas de la enfermedad metastásica</p>	<p>FOLFOX/CapeOx de preferencia</p> <p>Considerar observación o quimioterapia de corto plazo.</p> <p>Considerar observación o quimioterapia de corto plazo.</p>	<p>Si se trata de un paciente de estadio IV sin evidencia de la enfermedad (No Evidence of Disease, NED):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historial y examen físico cada 3-6 meses por 2 años, y luego cada 6 meses por un total de 5 años • Antígeno carcinoembrionario (CEA, por sus siglas en inglés) cada 3-6 meses x 2 años, y luego cada 6 meses x 3-5 años • TC torácica/abdominal/pélvica cada 3-6 meses x 2 años, y luego cada 6-12 meses hasta un total de 5 años • Colonoscopia en 1 año, excepto si no hay ninguna colonoscopia preoperatoria debido a una lesión obstructiva, colonoscopia en 3-6 meses <ul style="list-style-type: none"> ▸ Si se trata de un adenoma avanzado, repetir en 1 año ▸ Si no se trata de un adenoma avanzado, repetir en 3 años, y luego cada 5 años y

RECTO

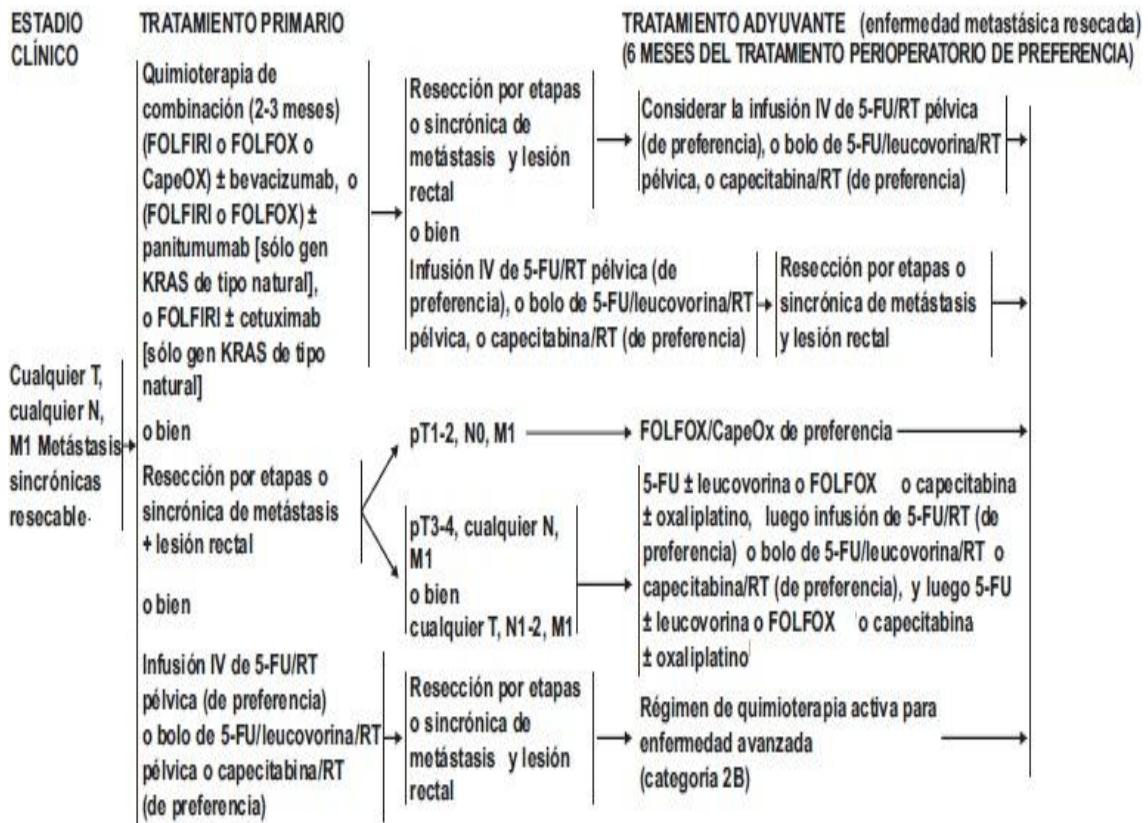


Figura 11: Esquemas resumen NCCN de los tratamientos complementarios a la cirugía para el cáncer metastásico sincrónico de colon y de recto con metástasis resecables (107)

-Metástasis hepáticas o pulmonares sincrónicas no resecables

Para los pacientes con enfermedad metastásica considerada potencialmente convertible se deben considerar regímenes de quimioterapia con altas tasas de respuesta y reevaluar a dichos pacientes nuevamente para la resección después de 2 meses de quimioterapia preoperatoria y cada 2 meses en los sucesivos mientras se someten a esta terapia. Si se incluye el bevacizumab como componente de la terapia de conversión se debe aplicar un intervalo de por lo menos 6 semanas entre la última dosis de bevacizumab y la cirugía, con

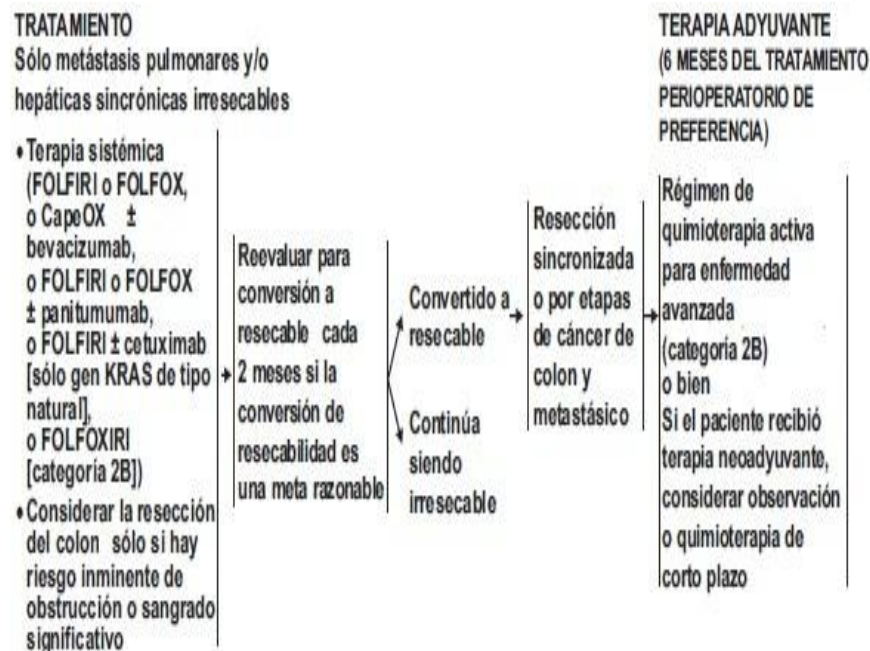
un período posoperatorio de 6 a 8 semanas antes de la continuación con el bevacizumab.

Los pacientes con una enfermedad convertida en resecable deben someterse a una resección sincrónica o por etapas del cáncer de colon y de sus metástasis, incluyendo un tratamiento con quimioterapia preoperatoria y posoperatoria con una duración perioperatoria total de 6 meses. Las opciones recomendadas para la terapia adyuvante en estos pacientes incluyen regímenes de quimioterapia activa (categoría 2B). También se puede considerar la observación o la quimioterapia de corta duración en pacientes que hayan completado la terapia preoperatoria.

En el caso de que los pacientes presenten solamente metástasis hepáticas, la terapia de IAH con o sin quimioterapia sistémica de 5-FU/LV (categoría 2B) continúa siendo una opción en centros con experiencia en este tipo de procedimientos. Los pacientes con una enfermedad metastásica potencialmente convertible que no respondan a esta terapia deben recibir quimioterapia sistémica para enfermedad metastásica o avanzada con la selección del tratamiento basado en si el paciente es candidato apropiado para una terapia intensiva. No se recomiendan la cirugía citorreductora, ni la ablación sin un intento curativo. Para los pacientes con enfermedad sólo hepática o sólo pulmonar considerada no resecable se recomienda una quimioterapia que corresponda a la terapia inicial para la enfermedad metastásica (por ejemplo, FOLFIRI, FOLFOX o CapeOx solos o con bevacizumab; FOLFIRI o FOLFOX con panitumumab; FOLFIRI con cetuximab; o sólo FOLFOXIRI [categoría 2B]). En general, se considera que los riesgos de la cirugía sobrepasan los posibles beneficios de la resección de tumores

primarios asintomáticos en el contexto de metástasis colorrectales no resecables. Por lo tanto, sólo se debe considerar la resección paliativa rutinaria de una lesión primaria sincrónica si el paciente tiene un riesgo inminente inequívoco de obstrucción o sangrado agudo. Un tumor primario intacto no es una contraindicación para el uso de bevacizumab. El riesgo de una perforación gastrointestinal con el uso de bevacizumab no disminuye con la extirpación del tumor primario, puesto que las perforaciones del intestino grueso, en general, y la perforación de la lesión primaria, en particular, son raras. No hay consenso en relación al uso de terapias dirigidas al hígado como la terapia de radioembolización arterial y la terapia de radiación externa conformacional (107).

COLON



RECTO



Figura 12: Esquemas resumen NCCN de los tratamientos complementarios a la cirugía para el cáncer metastásico sincrónico de colon y de recto con metástasis irresecables (107)

2.7.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER METASTÁSICO METACRÓNICO

El manejo de la enfermedad metastásica metacrónica es diferente del de la enfermedad metastásica sincrónica dado que también incluye una evaluación del historial quimioterapéutico del paciente. Los pacientes con enfermedad resecable se clasifican en base a si han recibido o no quimioterapia previa. Para los pacientes que tienen una enfermedad metastásica resecable el tratamiento de elección es la resección quirúrgica junto con 6 meses de quimioterapia perioperatoria (preoperatoria, posoperatoria o una combinación de ambas).

También existen casos en los que no se recomienda la quimioterapia perioperatoria en la enfermedad metacrónica. Se puede optar por la observación en pacientes con una historia de quimioterapia previa y una resección inicial o bien se les puede administrar un régimen activo para enfermedad avanzada.

La observación es preferible si se administró una terapia basada en oxaliplatino anteriormente. Además, la observación es una opción apropiada para pacientes cuyos tumores crecieron durante el tratamiento neoadyuvante. Para los pacientes que no han recibido quimioterapia son preferibles los regímenes FOLFOX o CapeOx después de una resección inicial.

Los pacientes que presentan una enfermedad no resecable estimada mediante TAC (incluyendo aquellos considerados potencialmente convertibles) deben recibir un régimen de quimioterapia activa en base al historial de quimioterapia anterior.

En el caso de sólo metástasis hepáticas, la terapia de IAH con o sin quimioterapia sistémica de 5-FU/LV (categoría 2B) es una opción en centros con experiencia en los aspectos oncológicos médicos y quirúrgicos del procedimiento (107).

2.7.4 TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Los pacientes con carcinomatosis peritoneal generalmente tienen una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global más cortas que aquellos que no presentan afectación peritoneal.

Varias series quirúrgicas han estudiado el papel de la cirugía citorreductora y de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) perioperatoria para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal sin metástasis extraabdominales.

En el único ensayo clínico controlado aleatorizado para esta terapia, Verwaal et al (111) asignaron de manera aleatoria a 105 pacientes para recibir el tratamiento estándar (5-FU/LV con o sin cirugía paliativa), o una cirugía citorreductora radical oncológica y HIPEC con mitomicina C.

La supervivencia global fue de 12.6 meses en el grupo estándar y de 22.3 meses en el grupo de HIPEC ($p = .032$). No obstante, la morbilidad relacionada con el tratamiento fue alta y la mortalidad fue del 8% en el grupo de HIPEC, sobre todo en relación a incontinencia fecal.

Cabe destacar que este ensayo se realizó sin oxaliplatino, irinotecán, ni agentes dirigidos contra dianas moleculares. Algunos expertos han sugerido que la diferencia de la supervivencia global observada habría podido ser mucho menor si se hubiesen utilizado estos agentes (es decir, que el grupo control hubiera tenido mejores resultados).

Se han publicado otras críticas al ensayo de Verwaal. Un hecho importante es que el ensayo incluía pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular, un grupo en el que se ha observado un mayor beneficio con la terapia de cirugía citorreductora y HIPEC.

Un estudio retrospectivo, de cohortes, multicéntrico, obtuvo tiempos promedio de la supervivencia global de 30 y 77 meses para pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal y apendicular, respectivamente (112).

Actualmente se considera que el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal con cirugía citorreductora y HIPEC está en fase de investigación. No obstante, se reconoce la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen los riesgos y beneficios relacionados con cada una de estas modalidades (77).

-Quimioterapia intraperitoneal perioperatoria

En 1955 Weissberger estudió por primera vez a 7 pacientes con cáncer de ovario tratados con quimioterapia intraperitoneal con mostaza nitrogenada (113). Los principales estudios farmacocinéticos fueron realizados por Dedrick en 1978 (114). En ellos descubrieron que las drogas citostáticas hidrófilas pueden mantener un gradiente de concentración significativo mediante la barrera peritoneo-plasmática cuando se infunden en la cavidad abdominal en grandes volúmenes. Sin embargo también demostraron que el principal factor limitante para el uso clínico de la quimioterapia intraperitoneal era la escasa penetración de las drogas utilizadas en los tejidos tumorales.

Hoy en día se sabe que la difusión de los citostáticos es máxima entre 1-3 mm en la periferia del tumor (115). Por este motivo se acepta de forma general que solamente los pacientes con enfermedad residual mínima tras la cirugía citorreductora son candidatos a beneficiarse de la quimioterapia intraperitoneal. Se considera que la quimioterapia intraperitoneal solamente es útil si los nódulos residuales tumorales son menores de 3 mm. La administración de quimioterapia intraperitoneal aporta el beneficio de proporcionar concentraciones más altas de citostáticos localmente en el lugar donde se encuentra el tumor, minimizando así los efectos tóxicos sistémicos (116).

La quimioterapia intraperitoneal en el tratamiento y prevención de la enfermedad peritoneal fue introducida a comienzos de los años 80. En 1985, Sugarbaker et al. aconsejaban la utilización de quimioterapia intraperitoneal en los cánceres avanzados colorrectales (117). Gilly (118) aporta la primera experiencia en Europa.

Existen tres causas fundamentales por las cuales ha habido una falta de aceptación de esta terapia por parte de los oncólogos:

—La limitada penetración de las drogas en los nódulos tumorales. Solamente las capas celulares más externas son penetradas por los citostáticos, siendo la enfermedad microscópica residual el objetivo de este tipo de tratamiento.

—La falta de una distribución uniforme de los citostáticos en la cavidad abdominal debido a las adherencias y a la presencia de un gran volumen de tumor.

—La selección inadecuada de los pacientes.

Esta estrategia terapéutica supone un cambio importante en la utilización de la quimioterapia debido al cambio en su vía de administración, puesto que se administra intraperitonealmente y actúa donde está la enfermedad. También se produce un cambio en el tiempo, dado que la quimioterapia comienza a administrarse en el mismo quirófano intraoperatoriamente justo finalizada la citorreducción de la enfermedad macroscópica, cuando tan sólo existe enfermedad microscópica residual. Finalmente un tercer cambio se produce en relación a los criterios de selección de los pacientes candidatos a recibir este tipo de tratamiento, dado que se necesita una citorreducción completa de la enfermedad antes de administrarse los citostáticos, siendo la estimación

preoperatoria de la extensión de la enfermedad mediante técnicas de imagen de crucial importancia (77).

-Beneficio de la quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica

La utilización terapéutica del calor es conocida desde el aforismo hipocrático que afirmaba que “lo que la medicina no cura, lo cura el hierro (bisturí), lo que no cura el hierro, lo cura el fuego, y aquello que el fuego no cura, es realmente incurable” (119).

La hipertermia por sí misma tiene un efecto citotóxico causado por la afectación en la reparación del ADN, la desnaturalización de las proteínas, la inducción de proteínas de shock térmicas, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis. La verdadera hipertermia se define con temperaturas de 41 °C o mayores. El sinergismo de los citostáticos puede también ocurrir a temperaturas entre 39-41 °C.

No existe un consenso sobre la temperatura óptima durante la quimioterapia hipertérmica. El sinergismo comienza a temperaturas de 39 °C, pero es mayor a temperaturas superiores. Por otro lado, temperaturas por encima de los 43 °C no demuestran mayor sinergismo y puede propiciar la aparición de lesiones en el intestino delgado efecto térmico directo (120).

Spratt fue el pionero de los estudios experimentales del tratamiento local en carcinomatosis que combinaban la quimioterapia con la hipertermia. Estos estudios finalmente fructificaron en la primera aplicación de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria en el tratamiento de un pseudomixoma peritoneal en el humano en febrero de 1979 (121).

Los intercambiadores de calor utilizados en la práctica habitual han sido diseñados para la utilización asociada a un circuito de circulación extracorpórea y por ello presentan un límite de temperatura de 41 °C para evitar la lisis de los hematíes. Debido a esto y a las pérdidas de temperatura de los circuitos utilizados para la administración de la quimioterapia, no puede conseguirse más que una moderada hipertermia con los instrumentos convencionales. Para mejorarlo, se puede incorporar en el circuito un calentador supletorio que asegure una temperatura uniforme de 42 °C en la cavidad abdominal durante todo el procedimiento.

La técnica abierta de la quimiohipertermia permite el control continuado de la solución irrigante, evitando los daños que el calor local pueda producir sobre el intestino por contacto prolongado en un mismo punto, a la vez que asegura su homogénea distribución por la cavidad sin que queden lugares o recovecos ocultos a su exposición. Los estudios del Instituto del Cáncer de Washington permiten afirmar que no existe ningún riesgo para el personal de quirófano durante la práctica de esta técnica (77, 122) (Figura 13):

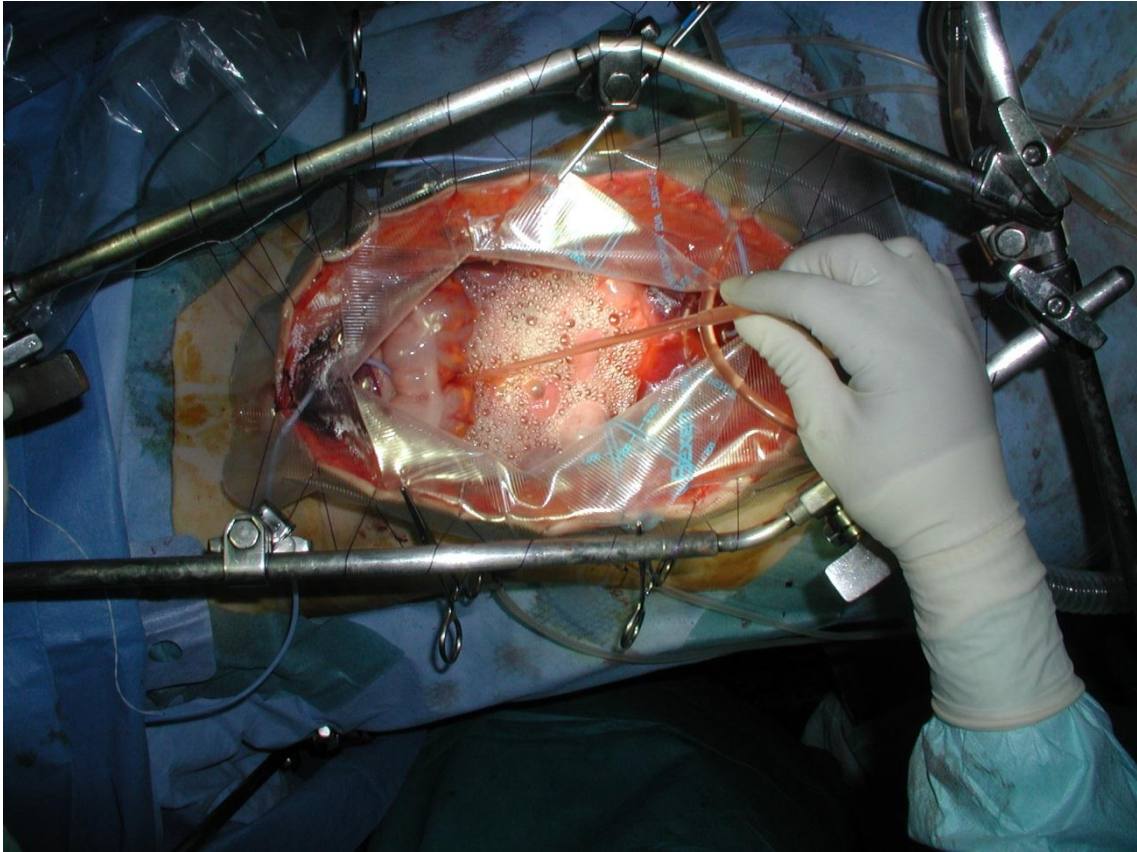


Figura 13: Técnica abierta para la administración de quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica

-Elección de las drogas y farmacocinética

Las ventajas farmacocinéticas que aporta la quimioterapia intraperitoneal suponen un factor determinante en el uso de la HIPEC en la enfermedad maligna peritoneal. El movimiento de las drogas de alto peso molecular desde la cavidad peritoneal hacia el compartimento circulatorio del organismo es mucho más lento que el aclaramiento de las drogas desde el compartimento sistémico.

Este principio crea un gradiente de concentración gracias a la barrera peritoneo-plasmática, fuertemente a favor de la concentración intraperitoneal. Las sustancias de alto peso molecular son confinadas en la cavidad abdominal durante largos periodos de tiempo y esto permite terapias de intensificación.

Las peritonectomías que implican la extirpación del peritoneo parietal no alteran este fenómeno de santuario de la cavidad peritoneal.

Características que deben reunir los citostáticos utilizados:

—Alto peso molecular e hidrosolubilidad.

—Aclaramiento rápido de la circulación sistémica y deben tener sinergismo con la hipertermia.

—Drogas no ciclo celulares específicas dado que son citotóxicas incluso en periodos cortos de exposición

Cuanto mayor es la temperatura abdominal, mayor es el gradiente de concentración peritoneoplasmático. La duración de la perfusión no parece guardar relación con el gradiente peritoneo-plasmático. En la mayoría de los estudios la vida media de los citostáticos es de 90 minutos o menor. Hay pocos estudios sobre las dosis máximas toleradas en HIPEC. Los estudios farmacocinéticos realizados en el Instituto del Cáncer de Holanda, han demostrado una inaceptable toxicidad sistémica en dosis de 40 mg/m², habiendo fijado ellos como límite en su estándar de tratamiento en 35 mg/m² (77, 123).

-Selección de pacientes. Índice de carcinomatosis peritoneal

Los parámetros clínicos necesarios para la selección juiciosa de pacientes incluyen: el tipo histológico del tumor (progresión invasiva frente a la expansiva o por aposición), el grado de enfermedad existente y el grado de citorreducción conseguido. Una selección correcta de los pacientes es fundamental para conseguir optimizar los resultados.

Diferentes índices han sido utilizados para cuantificar el grado de afectación peritoneal y poder así clasificar a los pacientes y correlacionarlos con los resultados obtenidos. Sugarbaker (124) desarrolló un método objetivo para determinar el grado de enfermedad existente conocido como índice de carcinomatosis peritoneal (PCI). Con este método se mide la presencia de enfermedad y su tamaño en 13 regiones anatómicas de la cavidad abdominal antes de realizar la cirugía citorreductora. Al finalizar la citorreducción se determina el grado de enfermedad residual mediante el índice de citorreducción obtenido que refleja la ausencia de enfermedad macroscópica residual. Ambos índices, el índice de carcinomatosis peritoneal y el índice de citorreducción conseguida, son los principales factores pronósticos en este tipo de patologías.

El uso de estos índices es imprescindible dado que contribuye a la selección de los pacientes y permite evitar cirugías innecesarias en pacientes de alto riesgo que no se beneficiarían de esta modalidad de tratamiento, dado que solamente se han logrado supervivencias prolongadas en pacientes en los que se ha conseguido alcanzar una citorreducción completa. La presencia de enfermedad residual en localizaciones anatómicas difíciles puede comprometer en ocasiones un índice de carcinomatosis peritoneal inicialmente favorable (77, 124).

3. JUSTIFICACIÓN

El estadio IV del cáncer colorrectal constituye un auténtico reto para cirujanos y oncólogos al tratarse de la etapa final de la enfermedad, tanto si la diseminación metastásica se produce por vía sistémica, como si aparece en forma de carcinomatosis peritoneal, lo que conllevaría un muy mal pronóstico tal como ha sido concebido de manera tradicional.

Este tipo de enfermedad diseminada se puede presentar sincrónicamente al diagnóstico del tumor primario o durante el seguimiento evolutivo del paciente tras el tratamiento de dicho tumor, lo que implicaría diferentes estrategias terapéuticas con el fin de prolongar al máximo la supervivencia y en los casos más favorables incluso conseguir la curación.

El tratamiento del cáncer colorrectal con metástasis por diseminación por vía sistémica (fundamentalmente en hígado y pulmón) ha experimentado un largo proceso evolutivo desde que se abordase por primera vez en los años 60 hasta llegar a la actualidad. Hoy en día está aceptado que la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de origen colorrectal es el mejor tratamiento con intención curativa que se le puede ofrecer al paciente, siempre y cuando se obtenga un margen de resección adecuado, se deje un remanente hepático funcional suficiente y se consiga que no quede ningún residuo tumoral en el hígado.

Sin embargo hasta hace pocos años se ha considerado a la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal como una enfermedad terminal, no siendo susceptible de tratamiento quirúrgico con intención curativa, optándose por tanto por los diferentes métodos de paliación para el manejo de este tipo de pacientes.

En los últimos años han ido apareciendo diferentes estrategias de tratamiento multimodal para la enfermedad metastásica de origen colorrectal de forma integral, tanto para el tumor primario como para las metástasis derivadas de éste. Es por ello que habría que reconsiderar en la actualidad si todavía es válida la calificación de enfermedad incurable que se tiene para el cáncer colorrectal con carcinomatosis peritoneal.

Dentro de la clasificación TNM de la AJCC en estadios pronósticos la carcinomatosis peritoneal está encuadrada dentro del grupo de peor pronóstico, el estadio IVb, mientras que las metástasis por diseminación sistémica en un solo órgano estarían encuadradas dentro de un grupo que tiene mejor pronóstico que el anterior, el estadio IVa.

Nuestro trabajo está encaminado a esclarecer si existen diferencias dentro de la enfermedad metastásica de origen colorrectal en sus dos formas de diseminación (carcinomatosis peritoneal y metástasis por diseminación por vía sistémica) en pacientes que recibieron tratamiento óptimo y cuáles son los factores a tener en cuenta para establecer cuál será el pronóstico y la supervivencia en cada caso.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La observación a través de nuestra experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio IV nos ha aportado indicios de que tanto los pacientes con carcinomatosis peritoneal, como los que presentan metástasis por diseminación por vía sistémica, tienen un curso similar a lo largo del tiempo tras el tratamiento, lo que nos conduce a conjeturar que pese a ser dos manifestaciones de esta enfermedad que desde siempre han sido consideradas diferentes, teniendo la carcinomatosis peritoneal peor pronóstico y menor supervivencia que las metástasis por diseminación por vía sistémica, esto podría haber cambiado en la actualidad gracias a la aparición de los nuevos tratamientos multimodales y dependiendo de los factores pronósticos que se tengan en cuenta al realizar la comparación entre ambos grupos, lo que nos lleva a plantear las siguientes hipótesis y objetivos de nuestro trabajo.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con cáncer colorrectal que debutan o evolucionan hacia la carcinomatosis peritoneal tienen similar pronóstico y supervivencia que los que presentan diseminación metastásica por vía sistémica.
2. La estratificación por grupos de carga tumoral metastásica en ambas formas de presentación es un factor pronóstico determinante dentro del desarrollo de la enfermedad y tiene impacto en la supervivencia.
3. El grado de diferenciación histológica tumoral se correlaciona con la supervivencia en ambas formas de presentación.

OBJETIVOS:

Objetivos Primarios:

1. Análisis de la supervivencia global, mediana de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad en las dos formas de presentación del cáncer colorrectal estadio IV con el mejor tratamiento disponible en la actualidad
2. Evaluación pronóstica de la carga tumoral y de las características histológicas en las dos formas de presentación del cáncer colorrectal estadio IV

Objetivos secundarios

1. Análisis de las características demográficas, anatómicas y biológicas de las dos formas de presentación del cáncer colorrectal estadio IV
2. Estudio de la morbimortalidad asociada a los tratamientos multimodales del cáncer colorrectal estadio IV

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio:

Se trata de un estudio de cohortes, observacional, longitudinal, con análisis retrospectivo de los datos, basado en un programa previamente establecido de tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio IV

-Definición del estadio IV en cáncer colorrectal según la Clasificación de la American Joint Comitee on Cancer en su 7ª Edición:

Se trata del estadio para los tumores primarios originados en el colon o en el recto, que tengan cualquier tipo de invasión (T), cualquier tipo de metástasis ganglionar linfática regional (N) y que presentan metástasis a distancia (M1), tanto si están localizadas en un solo órgano o sitio, o ganglios linfáticos no regionales (M1a), definiéndose esta situación como Estadio IVA, como si están localizadas en más de un órgano o sitio o en el peritoneo (M1b), definiéndose esta situación como Estadio IVB

5.2 Ámbito:

Se ha realizado en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo III del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

5.3 Periodo de estudio:

Abarca el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000-2013

5.4 Población:

Se incluyen, de manera consecutiva, todos aquellos pacientes que ingresaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo III en el periodo de

estudio especificado anteriormente, con un rango de edad de 28 a 92 años y que presentan las siguientes características:

*Pacientes que presentan desde el inicio o secuencialmente al tratamiento de un cáncer colorrectal primario diseminación metastásica en forma de carcinomatosis peritoneal. N=52

*Pacientes que presentan desde el inicio o secuencialmente al tratamiento de un cáncer colorrectal primario diseminación metastásica por vía sistémica. N=126

5.5 Criterios de inclusión:

Se consideran candidatos válidos para incluir en el estudio:

-Los pacientes intervenidos por cáncer colorrectal mediante cirugía programada o urgente que desde el inicio o en su desarrollo presentan enfermedad metastásica

-Todos los pacientes tienen un diagnóstico anatomopatológico que certifica que el tumor primario y/o las metástasis derivadas de éste tienen su origen en una neoplasia maligna colorrectal

-Todos los pacientes dieron su consentimiento escrito para ser intervenidos quirúrgicamente y para que sus datos pudieran ser utilizados en estudios científicos como el que nos atañe, siempre preservando la confidencialidad de los mismos

5.6 Criterios de exclusión:

Se han excluido del estudio los pacientes que presentan al menos una de las siguientes características:

-Los pacientes afectados por ambas formas de diseminación metastásica simultáneamente (carcinomatosis peritoneal y metástasis por diseminación por vía sistémica) ya sea desde el inicio de la enfermedad o en el seguimiento evolutivo de la misma.

-Los pacientes afectados por un tumor originado en el apéndice vermiforme independientemente de su fenotipo histopatológico.

-Los pacientes afectados por carcinomatosis peritoneal sin un tumor primario identificado que se intervinieron quirúrgicamente y cuyo fenotipo histopatológico obtenido de los implantes peritoneales reveló un origen gastrointestinal, pero en los cuales no se llegó a identificar el tumor primario ni en el colon, ni en el recto.

-Los pacientes que fueron tratados mediante endoprótesis y en los que posteriormente no se realizó ningún tipo de intervención quirúrgica.

5.7 Protocolo y variables del estudio:

La edad del paciente tomada como referencia para su inclusión en el estudio fue la edad que presentaba dicho paciente cuando se realizó el diagnóstico de cáncer colorrectal. El punto de referencia de inicio del seguimiento del paciente también se realizó a partir de la fecha del diagnóstico.

Todos los pacientes del estudio tienen un diagnóstico de certeza realizado a través del análisis anatomopatológico de una biopsia obtenida por PAAF, biopsia incisional, biopsia excisional o de la pieza o piezas quirúrgicas. En este último caso, han sido clasificados por el Especialista Anatomopatólogo mediante la clasificación TNM de la AJCC.

Los pacientes que necesitaron tratamientos complementarios a la cirugía (quimioterapia y/o radioterapia como neoadyuvancia y/o adyuvancia) fueron valorados por el Comité Interdisciplinar de Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Algunos de estos pacientes prefirieron recibir estos tratamientos complementarios a la cirugía en otro centro por motivos personales o logísticos, pero aun así recibieron un seguimiento a largo plazo por parte del Servicio de Cirugía General III a través de la consulta.

Se han registrado 10 pacientes que serían candidatos válidos para el estudio pero que han causado pérdida de seguimiento tras haber sido intervenidos quirúrgicamente y dados de alta. Los motivos pueden ser variados, pero en cualquier caso se ha hecho todo lo posible por contactar con dichos pacientes a través de la vía telefónica sin éxito.

El dato de los días de estancia hospitalaria de cada paciente en este estudio se ha obtenido tomando como referencia la fecha de ingreso y la fecha de alta del Servicio de Cirugía General III. En el caso de los pacientes que han cursado varios ingresos en este servicio a través de la evolución de su enfermedad se ha sumado algebraicamente el número de días de los diferentes ingresos.

El riesgo anestésico de los pacientes del estudio se ha clasificado por parte del Especialista en Anestesiología y Reanimación de acuerdo a la clasificación de la American Society of Anesthesiology (ASA).

Carga tumoral

Definimos carga tumoral según el volumen de las metástasis determinado por imágenes en el caso de metástasis por diseminación por vía sistémica y según el PCI en el caso de la carcinomatosis peritoneal.

Para ello, hemos tomado como premisa que las metástasis por diseminación sistémica que asientan en órganos sólidos (fundamentalmente hígado y pulmón) se comportan en su crecimiento siguiendo las características de una esfera. Por lo tanto, la cantidad de carga tumoral se podría medir a través del volumen de dicha esfera aplicando la fórmula $\frac{4}{3}\pi r^3$. Para calcular el volumen total en el caso de que fueran metástasis múltiples se ha realizado la suma algebraica de los volúmenes de cada una de las metástasis.

Asimismo, para cuantificar la carga tumoral asociada a la carcinomatosis peritoneal hemos utilizado el Peritoneal Carcinomatosis Index o PCI descrito por Jacquet y Sugarbaker en 1996 (10) y que divide la cavidad abdominal en 13 regiones, a cada una de las cuales se le asigna una puntuación entre 0 y 3 dependiendo de si no hay implante tumoral (puntuación de 0), si el implante mide de 0,1 cm a 0,5cm (puntuación de 1), si mide entre 0.5cm y 5cm (puntuación de 2), o si mide más de 5 cm o existe confluencia de los mismos formando placas (puntuación de 3). Como se deduce de lo anteriormente expuesto, el valor de PCI estaría comprendido entre un mínimo de 0/39 y un máximo de 39/39. (Figura 14):

Peritoneal Cancer Index

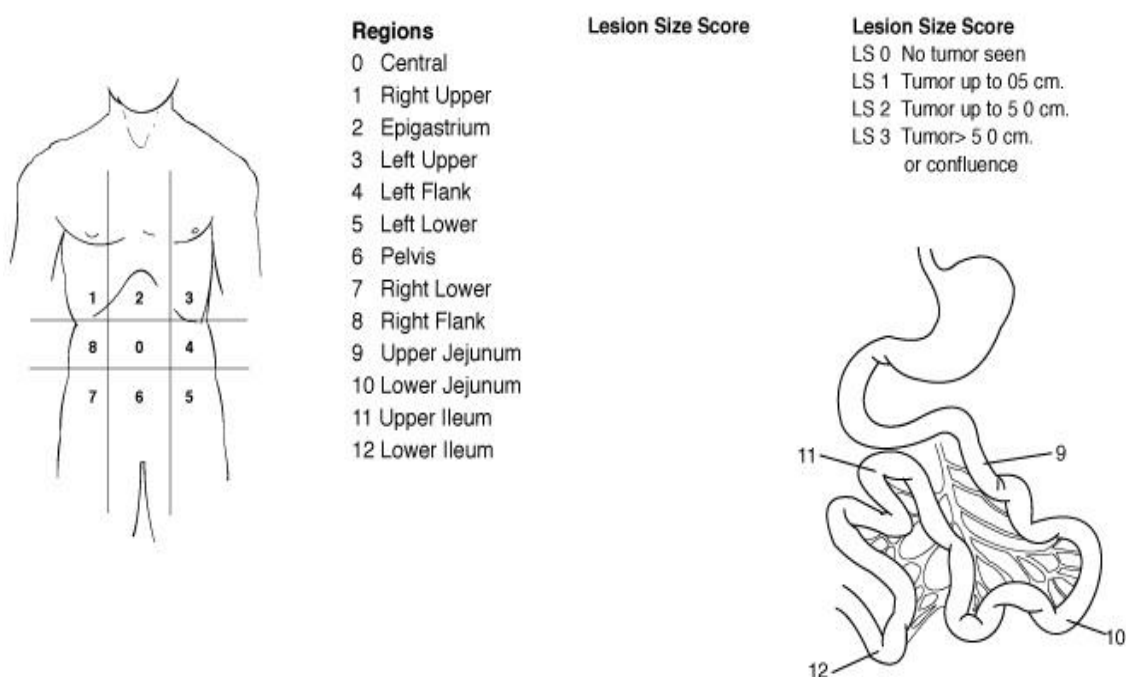


Figura 14: Esquema de las regiones abdominales para el cálculo del PCI (10)

El residuo tumoral tras la cirugía citorreductora en pacientes con carcinomatosis peritoneal se clasificó como CC0 si no había enfermedad macroscópica visible, CC1 si el residuo tumoral era menor a 0,25cm, CC2 si el residuo tumoral medía entre 0,25 cm y 2,5 cm, o CC3 si el residuo tumoral medía más de 2,5 cm.

Subgrupos de carga tumoral

En nuestro trabajo también nos proponemos estudiar las diferencias que existen entre diferentes subgrupos de pacientes que vienen definidos según el nivel de carga tumoral (baja, intermedia o alta carga tumoral). Dentro de los dos grandes grupos de estudio (carcinomatosis peritoneal y metástasis por diseminación por vía sistémica), realizamos 3 subgrupos según el volumen de

carga tumoral. Estos subgrupos se han diseñado atendiendo a los siguientes criterios:

a) En el caso del grupo de metástasis por diseminación por vía sistémica, para el subgrupo de baja carga tumoral, se ha tomado como referencia uno de los “criterios clásicos” de indicación quirúrgica de las metástasis hepáticas únicas: metástasis de 5 centímetros de diámetro como máximo.

Por lo tanto, estaríamos ante un radio de 2,5 centímetros y aplicando la fórmula anteriormente expuesta, esto daría un volumen de 65,47 mL, que redondeando la cifra serían 65 mL.

Para el subgrupo de alta carga tumoral el volumen metastásico ha sido confeccionado de manera arbitraria suponiendo un diámetro de metástasis de 10 centímetros, o lo que es lo mismo, un radio de 5 centímetros, por lo tanto, aplicando la fórmula anteriormente expuesta, esto daría un volumen de 523,75, que redondeando la cifra serían 524 mL. Este volumen de 524 mL podría ser el resultado de una gran metástasis de 10 centímetros o, lo que en la realidad sería más probable, el resultado de la suma algebraica de los volúmenes de múltiples metástasis.

Para el grupo de carga tumoral intermedia, como puede deducirse de lo expuesto anteriormente, se tomaron los valores comprendidos en el rango entre 65 mL y 524 mL.

b) En el caso del grupo de carcinomatosis peritoneal, para el subgrupo de baja carga tumoral se ha tomado el criterio expuesto por Harmon y Sugarbaker en su trabajo *“Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from*

gastrointestinal cáncer” (125) en el que consideran el PCI por debajo de 10 como factor de buen pronóstico a largo plazo.

Para definir el subgrupo de alta carga tumoral se ha considerado un PCI de 20 o superior. Para el subgrupo de carga tumoral intermedia, como puede deducirse de lo expuesto anteriormente, se tomaron los valores de PCI comprendidos en el rango entre 10 y 19.

Además de esto, vamos a definir los tres subgrupos de carga (baja, intermedia y alta) sin diferenciar entre las dos formas de diseminación metastásica para estudiar la supervivencia, agrupando a los pacientes de la manera que se recoge en la siguiente tabla:

	Carcinomatosis peritoneal (estadio IV-B) -PCI-	MTX vía sistémica (estadio IV-A) -Volumen metastásico-
Baja carga tumoral	<10	<65 mL
Carga tumoral intermedia	10-19	65-524 mL
Alta carga tumoral	>19	>524 mL

Tabla 1: Subgrupos de carga tumoral

Morbimortalidad

Las complicaciones postquirúrgicas detectadas en el postoperatorio se clasificaron de acuerdo a la Clasificación de Clavien-Dindo (126) que se basa en los medios necesarios para el tratamiento de las mismas y que se detalla en la siguiente figura (Figura 15):

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico, endoscópico, quirúrgico o de radiología intervencionista. Se permite aplicación de tratamientos farmacológicos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, soluciones electrolíticas y fisioterapia. Incluye infección del sitio operatorio superficial tratable en la cama del paciente
II	Se requiere de tratamiento farmacológico con fármacos diferentes a los anteriores. Incluye transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral total
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
a	Sin anestesia general
b	Con anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida y que requieren tratamiento en unidades de cuidados intermedios o intensivos
a	Disfunción de orgánica única (incluye utilización de diálisis)
b	Disfunción de orgánica múltiple
V	Muerte del paciente
Sufijo "d"	Si el paciente sufre una complicación al momento del alta, al grado respectivo se agrega el sufijo "d" (disability). Esto, indica la necesidad de seguimiento para una correcta evaluación de la complicación

Nota: Adaptación del texto original.

Figura 15: Complicaciones postquirúrgicas. Clasificación de Clavien-Dindo (127)

5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico de este trabajo se realizó mediante el programa informático SPSS versión 20 para Windows.

Para el estudio de variables con una distribución normal se utilizaron test paramétricos y para variables con una distribución no normal se utilizaron test no paramétricos.

Para la comparación entre dos o más variables categóricas se utilizó la prueba Chi cuadrado. Para la comparación entre dos variables cuantitativas se utilizó

la prueba T de student. Para la comparación entre tres o más variables cuantitativas se utilizó la prueba ANOVA.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación entre las curvas de supervivencia de los grupos se utilizó el test Logrank.

6. RESULTADOS

6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Durante el periodo de estudio se incluyeron 178 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en el mismo.

6.1.1 Características de los pacientes:

La edad media de los pacientes del estudio fue de 65,62 años, con un mínimo de 28 años y un máximo de 92 años. La mediana de edad fue de 68 años con una desviación típica de 13,17.

En cuanto al sexo, el 63,5% fueron hombres (113 pacientes) y el 36,5% fueron mujeres (65 pacientes).

El 43,8% de los pacientes eran hipertensos (78 pacientes), el 18,5% eran diabéticos (33 pacientes), el 20,8% eran dislipémicos (37 pacientes) y el 6,7% tenían un índice de masa corporal por encima de la obesidad tipo 1 (12 pacientes), constituyendo estos los principales datos epidemiológicos correspondientes a los factores de riesgo cardiovascular en la muestra.

En cuanto al riesgo anestésico medido mediante la clasificación de la American Society of Anesthesiology (ASA), el 13,5% (24 pacientes) eran ASA-I, el 48,3% (86 pacientes) eran ASA-II, el 36,0% (64 pacientes) eran ASA-III y el 2,2% (4 pacientes) eran ASA-IV.

En cuanto a los hábitos tóxicos, un 14,0% de los pacientes eran fumadores (25 pacientes) y un 3,9% tenían un consumo abusivo de alcohol (7 pacientes).

Un 3,4% de los pacientes consumían AINES (6 pacientes) como parte de su tratamiento habitual, dato que se ha recogido expresamente a colación de los

estudios que han incluido a los AINES entre los factores de prevención del cáncer colorrectal. Un 14,6% de los pacientes tenían antecedentes personales y/o familiares relacionados con enfermedad oncológica (26 pacientes). El 25,3% de los pacientes habían tenido cirugía abdominal previamente por otro motivo (45 pacientes), antes de la cirugía relacionada con su cáncer colorrectal.

Edad	Media: 65,62 años (Máximo 28 años, Mínimo: 92 años) Mediana: 68 años
Sexo	63,5% Hombres (113 pacientes) 36,5% Mujeres (65 pacientes)
Hipertensos	43,8% (78 pacientes)
Diabéticos	18,5% (33 pacientes)
Dislipémicos	20,8% (37 pacientes)
Obesos	6,7% (12 pacientes)
ASA	I – 13,5% (24 pacientes) II – 48,3% (86 pacientes) III- 36,0% (64 pacientes) IV – 2,2% (4 pacientes)
Fumadores	14,0% (25 pacientes)
Alcohólicos	3,9% (7 pacientes)
Consumo AINEs	3,4% (6 pacientes)
Antecedentes oncológicos	14,6% (26 pacientes)
Cirugía abdominal previa	25,3% (45 pacientes)

Tabla 2: Características de los pacientes

6.1.2 Características de los tumores:

La localización del tumor primario se distribuyó de la siguiente manera: en 15 pacientes el tumor se localizó en el ciego (8,4%), en 18 pacientes en el colon ascendente (10,1%), en 5 pacientes en el ángulo hepático (2,8%), en 5 pacientes en el colon transversal (2,8%), en 4 pacientes en el ángulo esplénico (2,2%), en 7 pacientes en el colon descendente (3,9%), en 47 pacientes en el

sigma (26,4%), en 45 pacientes en la unión recto-sigma (25,3%) y en 32 pacientes en recto (18,0%).

En cuanto al tipo histológico hubo predominancia del adenocarcinoma común con 139 casos (78,1%), seguido del adenocarcinoma mucosecretor con 36 casos (20,2%) y como casos aislados hubo 2 carcinomas epidermoides (1,1%) y un tumor neuroendocrino (0,6%).

El grado de diferenciación histológica del tumor se distribuyó de la siguiente manera: 117 tumores moderadamente diferenciados (65,7%), 48 tumores pobremente diferenciados (26,9%) y 13 tumores bien diferenciados (7,3%).

Se observó evolutivamente si acontecían cambios en la anatomía patológica entre el tumor primario resecado y las subsiguientes anatomías patológicas obtenidas en piezas de resección quirúrgica de las recidivas. Solamente se observaron 9 casos de desdiferenciación con respecto al tumor primario (5,1%) y 5 casos de mayor diferenciación (2,8%).

Localización	Ciego – 8,4% (15 pacientes) Colon ascendente – 10,1% (18 pacientes) Ángulo hepático – 2,8% (5 pacientes) Colon transversal – 2,8% (5 pacientes) Ángulo esplénico – 2,5% (4 pacientes) Colon descendente – 3,9% (7 pacientes) Sigma – 26,4% (47 pacientes) Unión recto-sigma – 25,3% (45 pacientes) Recto – 18,0% (32 pacientes)
Tipo histológico	Adenocarcinoma común – 78,1% (139 casos) Adenocarcinoma mucosecretor – 20,2% (36 casos) Carcinoma epidermoide – 1,1% (2 casos) Tumor neuroendocrino – 0,6% (1 caso)
Grado de diferenciación	Pobremente diferenciados – 26,9% (48 tumores) Moderadamente diferenciados – 65,7% (117 tumores) Bien diferenciados – 7,3% (13 tumores)
Cambios histológicos	Desdiferenciación – 5,1% (9 casos) Mayor diferenciación – 2,8% (5 casos)

Tabla 3: Característica de los tumores

6.1.3 Características de la diseminación metastásica tumoral

Se diagnosticaron metástasis hepáticas en 108 pacientes de los 178 de la población (60,1%). De los pacientes con metástasis hepáticas, 53 presentaron metástasis unilobares (49,1%) y 55 presentaron metástasis bilobares (51,9%).

Se diagnosticaron metástasis pulmonares en 18 pacientes de los 178 de la población (10,1%). Se diagnosticó carcinomatosis peritoneal en 52 pacientes de los 178 de la población (29,2%).

En cuanto a si el tumor debutó con diseminación metastásica sincrónicamente al diagnóstico, o si ésta aconteció de manera metacrónica durante el transcurso evolutivo, en 152 pacientes (84,5%) ocurrió de manera sincrónica y en 26 pacientes (15,5%) ocurrió de manera metacrónica.

Temporalidad de la diseminación	Sincrónicamente – 84,5% (152 pacientes) Metacrónicamente – 15,5% (26 pacientes)
Metástasis hepáticas	60,1% (108 pacientes) →Unilobares 49,1% (53 pacientes) →Bilobares 51,9% (55 pacientes)
Metástasis pulmonares	10,1% (18 pacientes)
Carcinomatosis peritoneal	29,2% (52 pacientes)

Tabla 4: Características de la diseminación metastásica tumoral

6.1.4 Características de los tratamientos administrados:

Se realizó cirugía urgente al diagnóstico en 30 pacientes (16,9%) y cirugía electiva en 148 (83,1%).

En 75 pacientes (42,1%) se realizó más de una intervención quirúrgica, bien como rescate quirúrgico de recidiva tumoral en 33 pacientes (18,5%), o para tratar complicaciones surgidas en el postoperatorio de la cirugía primaria en 42 pacientes (23,6%).

Se realizó cirugía hepática para el tratamiento de metástasis en 42 pacientes de los 108 que presentaron metástasis hepáticas, lo que supone cirugía hepática en un 38,9% de ese subgrupo de pacientes.

Se realizó cirugía citorreductora de máximo esfuerzo combinada con quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica en 31 pacientes de los 52 pacientes que presentaron carcinomatosis peritoneal, lo que supone cirugía de citorreducción y HIPEC en un 59,6% de ese subgrupo de pacientes. Hubo 18 pacientes con carcinomatosis peritoneal en los que se realizó cirugía de citorreducción sin administración de HIPEC (34,6%).

El residuo tumoral tras cirugía citorreductora por carcinomatosis peritoneal se distribuyó de la siguiente manera: en 33 pacientes se consiguió una citorreducción óptima, de los cuales, en 24 pacientes se logró no dejar residuo tumoral macroscópico, o lo que es lo mismo, se obtuvo residuo CC0 (46,2%) y en 9 pacientes se obtuvo residuo CC1 (17,3%). Desafortunadamente no se pudo lograr una citorreducción óptima en 6 pacientes en el cual quedó residuo CC2 (11,5%) y en 6 pacientes en los que quedó residuo CC3 (11,5%).

En cuanto a los tratamientos complementarios a la cirugía, 52 pacientes tuvieron tratamiento neoadyuvante (29,2%) y 137 tuvieron tratamiento adyuvante (78,1%). La neoadyuvancia consistió en quimioterapia en 32 pacientes de los 52 que la recibieron (61,5%), radioterapia sola en 2 pacientes (3%) y quimio-radioterapia en 18 pacientes (35,5%). En 9 pacientes se colocó endoprótesis rectal (5,0%) para solucionar un cuadro obstructivo intestinal antes de recibir tratamiento neoadyuvante. De los 137 pacientes que recibieron terapia adyuvante, en 123 consistió en quimioterapia (89,8%), en un paciente sólo se dio radioterapia (0,7%) y en 13 pacientes se administró quimio-radioterapia (9,5%). Se utilizaron tratamientos dirigidos a dianas moleculares (Cetuximab, Bevacizumab y otros) en 80 de los 178 pacientes de la población (44,9%).

Tipo de cirugía	-Urgente – 16,9% (30 pacientes) -Electiva – 83,1% (148 pacientes)
Reintervenciones	En total – 42,1% (75 pacientes) -Para rescate oncológico – 18,5% (33 pacientes) -Por complicaciones – 23,6% (42 pacientes)
Cirugía hepática	38,9% (en 42 de los 108 pacientes con metástasis hepáticas)
Cirugía citorreductora	-Con HIPEC – 59,6% (en 31 de los 52 pacientes con carcinomatosis) -Sin HIPEC – 34,6% (en 18 de los 52 pacientes con carcinomatosis)
Residuo tumoral tras cirugía citorreductora	CC0 – 46,2% (24 pacientes) CC1 – 17,3% (9 pacientes) CC2 – 11,5% (6 paciente) CC3 – 11,5% (6 pacientes)
Neoadyuvancia	En total – 29,2% (52 pacientes) →Quimioterapia – 61,5% (32 pacientes) →Radioterapia – 3% (2 pacientes) →Quimio-radioterapia – 35,5% (18 pacientes)
Adyuvancia	En total – 78,1% (137 pacientes) →Quimioterapia – 89,8% (123 pacientes) →Radioterapia – 0,7% (1 paciente) →Quimio-radioterapia – 9,5% (13 pacientes)
Dianas moleculares	44,9% (80 pacientes)
Endoprótesis rectal	5,0% (9 pacientes)

Tabla 5: Características de los tratamientos administrados

Se evidenció recurrencia tumoral a nivel local en 7 pacientes (3,9%) y progresión tumoral después de tratamiento en 112 pacientes (62,9%) al momento de finalizar el seguimiento del estudio.

Hubo 43 pacientes (24,2%) que ingresaron en la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital antes del éxito.

En el momento final del seguimiento del estudio 62 pacientes estaban vivos, 168 pacientes habían fallecido y en 10 pacientes hubo pérdida del seguimiento.

Diagrama de los pacientes del estudio según el tratamiento recibido

Periodo de estudio 2000-2013

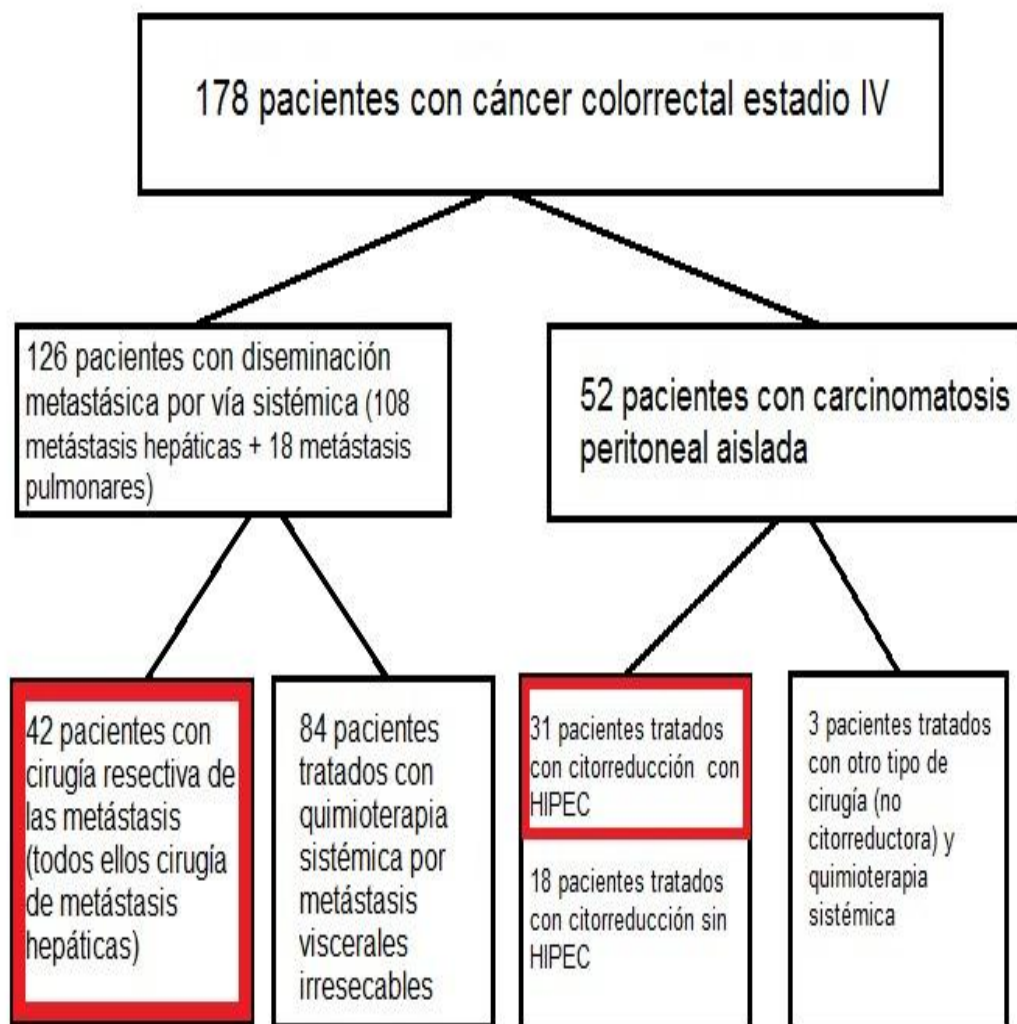


Figura 16: Diagrama de los pacientes del estudio según tratamientos

*Recuadrados en rojo los pacientes que recibieron el mejor tratamiento multimodal disponible en la actualidad para el tipo de enfermedad que presentaban

6.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

6.2.1 Análisis comparativo de las características de los dos grupos de estudio

Nuestro trabajo divide la muestra en dos grupos de estudio: 52 pacientes con carcinomatosis peritoneal por un lado y 126 pacientes con metástasis por diseminación sistémica por otro. A continuación realizamos un análisis comparativo entre ambos.

En el grupo de carcinomatosis peritoneal había 29 varones (55,8%) y 23 mujeres (44,2%) y en el grupo de metástasis sistémicas había 84 varones (66,7%) y 42 mujeres (33,3%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,170$).

La edad media de los pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal fue de 60,19 años, mientras que en el grupo de metástasis sistémicas fue de 67,86 años, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p<0,01$).

Padecían hipertensión arterial 23 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (44,2%) y 55 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (43,7%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,943$).

Eran diabéticos 10 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (19,2%) y 23 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (18,2%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,879$).

Tenían dislipemia 10 pacientes de grupo de carcinomatosis peritoneal (19,2%) y 27 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (21,4%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,742$).

Eran obesos 2 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (3,8%) y 10 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (7,9%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,322$).

En cuanto a los hábitos tóxicos, 5 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal eran fumadores (9,6%) y 2 eran bebedores (3,8%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas 20 eran fumadores (15,9%) y 5 eran bebedores (3,9%), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,275$ para fumadores y $p=0,970$ para bebedores).

Consumían AINES 2 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (3,8%) y 4 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (3,2%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,821$).

Tenían antecedentes oncológicos previos personales y/o familiares 10 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (19,2%) y 16 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (12,7%), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,262$).

Habían tenido cirugía abdominal previa 13 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (25,0%) y 32 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (25,4%), sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,956$).

	Carcinomatosis	MTX sistémicas	Significación estad.
Sexo	29 varones (55,8%) 23 mujeres (44,2%)	84 varones (86,7%) 42 mujeres (33,3%)	p=0,170
Edad media	60,19 años	67,86 años	p<0,01
HTA	23 pacientes (44,2%)	55 pacientes (43,7%)	p=0,943
Diabetes	10 pacientes (19,2%)	23 pacientes (18,2%)	p=0,879
Dislipemia	10 pacientes (19,2%)	27 pacientes (21,4%)	p=0,742
Obesidad	2 pacientes (3,8%)	10 pacientes (7,9%)	p=0,322
Fumador	5 pacientes (9,6%)	20 pacientes (15,9%)	p=0,275
Bebedor	2 pacientes (3,8%)	5 pacientes (3,9%)	p=0,970
AINEs	2 pacientes (3,8%)	4 pacientes (3,2%)	p=0,821
Antecedentes oncológicos	10 pacientes (19,2%)	16 pacientes (12,7%)	p=0,262
Cirugía previa	13 pacientes (25%)	32 pacientes (25,4%)	p=0,956

Tabla 6.1: Análisis comparando las características de los dos grupos de estudio

Se realizó cirugía urgente en 5 pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal (9,6%) y en 25 pacientes del grupo de metástasis sistémicas (19,8%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,097), aunque sí una fuerte tendencia.

La media de cirugías a las que fueron sometidos los pacientes del grupo de carcinomatosis peritoneal fue de 1,67 operaciones, mientras que en el grupo de metástasis sistémicas fue de 1,70, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p=0,883).

La estancia media en el hospital en el grupo de carcinomatosis peritoneal fue de 24,06 días, mientras que en el grupo de metástasis sistémicas fue de 21,08

días, sin existir una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,225$).

Los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera entre ambos grupos, en cuanto al riesgo anestésico: en el grupo de carcinomatosis peritoneal había 4 pacientes ASA-I (7,7%), 29 pacientes ASA-II (55,8%), 19 pacientes ASA-III (36,5%) y ningún paciente ASA-IV (0,0%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas había 20 pacientes ASA-I (15,9%), 57 pacientes ASA-II (45,2%), 45 pacientes ASA-III (35,7%) y 4 pacientes ASA-IV (3,2%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,228$).

En cuanto a la localización del tumor primario, hubo la siguiente distribución entre ambos grupos: en el grupo de carcinomatosis peritoneal se localizaron 7 en el ciego (13,5%), 8 en el colon ascendente (15,4%), 3 en el ángulo hepático (5,8%), 1 en el colon transversal (1,9%), 1 en el ángulo esplénico (1,9%), 2 en el colon descendente (3,8%), 16 en el sigma (30,8%), 9 en la unión recto-sigma (17,3%) y 5 en recto (9,6%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas se localizaron 8 en el ciego (6,3%), 10 en el colon ascendente (7,9%), 2 en el ángulo hepático (1,6%), 4 en el colon transversal (3,2%), 3 en el ángulo esplénico (2,4%), 5 en el colon descendente (3,9%), 31 en el sigma (24,6%), 36 en la unión recto-sigma (28,6%) y 27 en el recto (21,4%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,151$).

	Carcinomatosis	MTX sistémicas	Significación estad.
Cirugía urgente	5 pacientes (9,6%)	25 pacientes (19,8%)	p=0,097
Nº medio intervenciones	1,67 operaciones	1,70 operaciones	p=0,883
Estancia media hospitalaria	24,06 días	21,08 días	p=0,225
ASA	I – 4 pacientes (7,7%) II – 29 pacientes (55,8%) III – 19 pacientes (36,5%) IV – 0 pacientes (0,0%)	I – 20 pacientes (15,9%) II – 57 pacientes (45,2%) III – 45 pacientes (35,7%) IV – 4 pacientes (3,2%)	p=0,228
Localización del tumor	-Ciego – 7 casos (0,5%) -Ascendente – 8 casos (15,4%) -Ángulo hep. – 3 casos (5,8%) -Transverso – 1 caso (1,9%) -Ángulo espl. – 1 caso (1,9%) -Descendente – 2 casos (3,8%) -Sigma – 16 casos (30,8%) -Unión R-S – 9 casos (17,3%) -Recto – 5 casos (9,6%)	-Ciego – 8 casos (6,3%) -Ascendente – 10 casos (7,9%) -Ángulo hep. – 2 casos (1,6%) -Transverso – 4 casos (3,2%) -Ángulo espl. – 3 casos (2,4%) -Descendente – 5 casos (3,9%) -Sigma – 31 casos (24,6%) -Unión R-S – 36 casos (28,6%) -Recto – 27 casos (21,4%)	p=0,151

Tabla 6.2: Análisis comparando las características de los dos grupos de estudio

Tomando como referencia la clasificación TNM y fijándonos en la T, en el grupo de carcinomatosis peritoneal no hubo ningún tumor T1 (0,0%), hubo 2 tumores T2 (3,8%), 13 tumores T3 (25,0%) y 37 tumores T4 (71,2%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas hubo 2 tumores T1 (1,6%), 8 tumores T2 (6,3%), 73 tumores T3 (57,9%) y 43 tumores T4 (34,1%), observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,01$).

Siguiendo con la clasificación TNM y fijándonos ahora en la N, en el grupo de carcinomatosis peritoneal hubo 17 tumores N0 (32,7%), 19 tumores N1 (36,5%) y 16 tumores N2 (30,8%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas hubo 29 tumores N0 (23,0%), 53 tumores N1 (42,1%) y 44 tumores N2 (34,9%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,407$).

En cuanto al tipo histológico, en el grupo de carcinomatosis peritoneal hubo un carcinoma epidermoide (1,9%), 30 adenocarcinomas comunes (57,7%), 20 adenocarcinomas mucosecretores (38,5%) y un tumor neuroendocrino (1,9%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas hubo un carcinoma epidermoide (0,8%), 109 adenocarcinomas comunes (86,5%) y 16 adenocarcinomas mucosecretores (12,7%), observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,01$).

El grado de diferenciación del tumor se distribuyó de la siguiente manera entre ambos grupos: en el grupo de carcinomatosis peritoneal hubo 10 tumores bien diferenciados (19,2%), 21 tumores moderadamente diferenciados (40,4%) y 21 tumores pobremente diferenciados (40,4%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas hubo 3 tumores bien diferenciados (2,4%), 96 tumores

moderadamente diferenciados (76,2%) y 27 tumores pobremente diferenciados (21,4%), observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0,01$).

Se observaron 3 casos de desdiferenciación histológica del tumor (5,8%) tras el tratamiento en el grupo de carcinomatosis peritoneal y ningún caso de mayor diferenciación, mientras que en el grupo de metástasis sistémicas hubo 6 casos de desdiferenciación (4,8%) y 5 casos de mayor diferenciación (3,9%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,337$).

En cuanto a si la diseminación metastásica se produjo sincrónicamente con el diagnóstico del tumor primario o apareció metacrónicamente en el seguimiento evolutivo, en el grupo de carcinomatosis peritoneal hubo 47 casos sincrónicos (90,4%) y 5 casos metacrónicos (9,6%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas hubo 105 casos sincrónicos (83,3%) y 21 casos metacrónicos (16,7%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,127$).

	Carcinomatosis	MTX sistémicas	Significación estad.
T	T1 – 0 casos (0,0%) T2 – 2 casos (3,8%) T3 – 13 casos (25,0%) T4 – 37 casos (71,2%)	T1 – 2 casos (3,8%) T2 – 8 casos (6,3%) T3 – 73 casos (57,9%) T4 – 43 casos (34,1%)	p<0,01
N	N0 – 17 casos (32,7%) N1 – 19 casos (36,5%) N2 – 16 casos (30,8%)	N0 – 29 casos (23,0%) N1 – 53 casos (42,1%) N2 – 44 casos (34,9%)	p=0,407
Tipo histológico	-ADC común – 30 casos (57,7%) -ADC mucosecretor – 20 casos (38,5%) -Ca. Epidermoide – 1 caso (1,9%) -T. neuroendocrino 1 caso (1,9%)	-ADC común – 109 casos (86,5%) -ADC mucosecretor 16 casos (12,7%) -Ca. Epidermoide – 1 caso (0,8%) -T. neuroendocrino – 0 casos (0,0%)	p<0,01
Grado diferenciación	-Pobrementemente dif. – 21 casos (40,4%) -Moderadamente dif. – 21 casos (40,4%) -Bien dif. – 10 casos (19,2%)	-Pobrementemente dif. – 27 casos (21,4%) -Moderadamente dif. – 96 casos (76,2%) -Bien dif. – 3 casos (2,4%)	p<0,01
Cambios histológicos	-Desdiferenciación – 3 casos (5,8%) -Mayor diferenciación – 0 casos (0,0%)	-Desdiferenciación – 6 casos (4,8%) -Mayor diferenciación – 5 casos (3,9%)	p=0,337
Temporalidad	-Sincrónico – 47 casos (90,4%) -Metacrónico – 5 casos (9,6%)	-Sincrónico – 105 casos (83,3%) -Metacrónico – 21 casos (16,7%)	p=0,127

Tabla 6.3: Análisis comparando las características de los dos grupos de estudio

En el grupo de carcinomatosis peritoneal recibieron neoadyuvancia 18 pacientes (34,6%), mientras que en el de metástasis sistémicas la recibieron 34 pacientes (26,9%), sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,309$).

El esquema de neoadyuvancia consistió en quimioterapia sola en 17 pacientes (32,7%) y quimio-radioterapia en un paciente (1,9%) en el grupo de carcinomatosis peritoneal, mientras que en el grupo de metástasis sistémicas consistió en quimioterapia sola en 15 pacientes (11,9%), radioterapia sola en 2 pacientes (15,9%) y quimio-radioterapia en 17 pacientes (13,5%), observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,002$).

En el grupo de carcinomatosis peritoneal recibieron adyuvancia 44 pacientes (84,6%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas la recibieron 95 pacientes (75,4%), sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,176$).

El esquema de adyuvancia consistió en quimioterapia sola en 42 pacientes (80,8%) y quimio-radioterapia en 2 pacientes (3,8%) en el grupo de carcinomatosis peritoneal, mientras que en el grupo de metástasis sistémicas consistió en quimioterapia sola en 81 pacientes (64,3%), radioterapia sola en un paciente (0,7%) y quimio-radioterapia en 11 pacientes (8,7%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,305$).

Se utilizaron dianas terapéuticas dirigidas contra dianas moleculares en 29 pacientes (55,7%) en el grupo de carcinomatosis peritoneal y en 51 pacientes

(40,5%) en el grupo de metástasis sistémicas, sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,109$).

Las complicaciones según la Clasificación de Clavien-Dindo se distribuyeron de la siguiente manera entre ambos grupos: en el grupo de carcinomatosis peritoneal 4 pacientes presentaron complicación grado I (7,7%), 5 pacientes complicación grado II (9,6%), 11 pacientes complicación grado III (21,2%), 2 pacientes complicación grado IV (3,8%) y 2 pacientes complicación grado V (3,8%), mientras que en el grupo de metástasis sistémicas 9 pacientes presentaron complicación grado I (7,1%), 21 pacientes complicación grado II (16,7%), 26 pacientes complicación grado III (20,6%), 3 pacientes complicación grado IV (2,3%) y 7 pacientes complicación grado V (55,6%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,814$).

Se utilizó endoprótesis rectal para solucionar un cuadro de obstrucción intestinal en 2 pacientes (3,8%) en el grupo de carcinomatosis peritoneal y en 7 pacientes (5,6%) en el grupo de metástasis sistémicas, sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,621$).

	Carcinomatosis	MTX sistémicas	Significación estad.
Neoadyuvancia	En total – 34,6% (18 pacientes) →Qt – 17 pacientes →Qt+Rt – 1 paciente	En total – 26,9% (34 pacientes) →Qt – 15 pacientes →Qt+Rt – 17 pacientes →Rt – 2 pacientes	p=0,390 →p=0,002
Adyuvancia	En total – 84,6% (44 pacientes) →Qt – 42 pacientes →Qt+Rt – 2 pacientes	En total – 75,4% (95 pacientes) →Qt – 81 pacientes →Qt+Rt – 11 pacientes →Rt – 1 paciente	p=0,176 →p=0,305
Dianas moleculares	55,7% (29 pacientes)	40,5% (51 pacientes)	p=0,109
Complicación Clavien-Dindo	I – 7,7% (4 pacientes) II – 9,6% (5 pacientes) III – 21,2% (11 pacientes) IV – 3,8% (2 pacientes) V – 3,8% (2 pacientes)	I – 7,1% (9 pacientes) II – 16,7% (21 pacientes) III – 20,6% (26 pacientes) IV – 2,3% (3 pacientes) V – 5,6% (7 pacientes)	p=0.814
Endoprótesis rectal	3,8% (2 pacientes)	5,6% (7 pacientes)	p=0,621

Tabla 6.4: Análisis comparando las características de los dos grupos de estudio

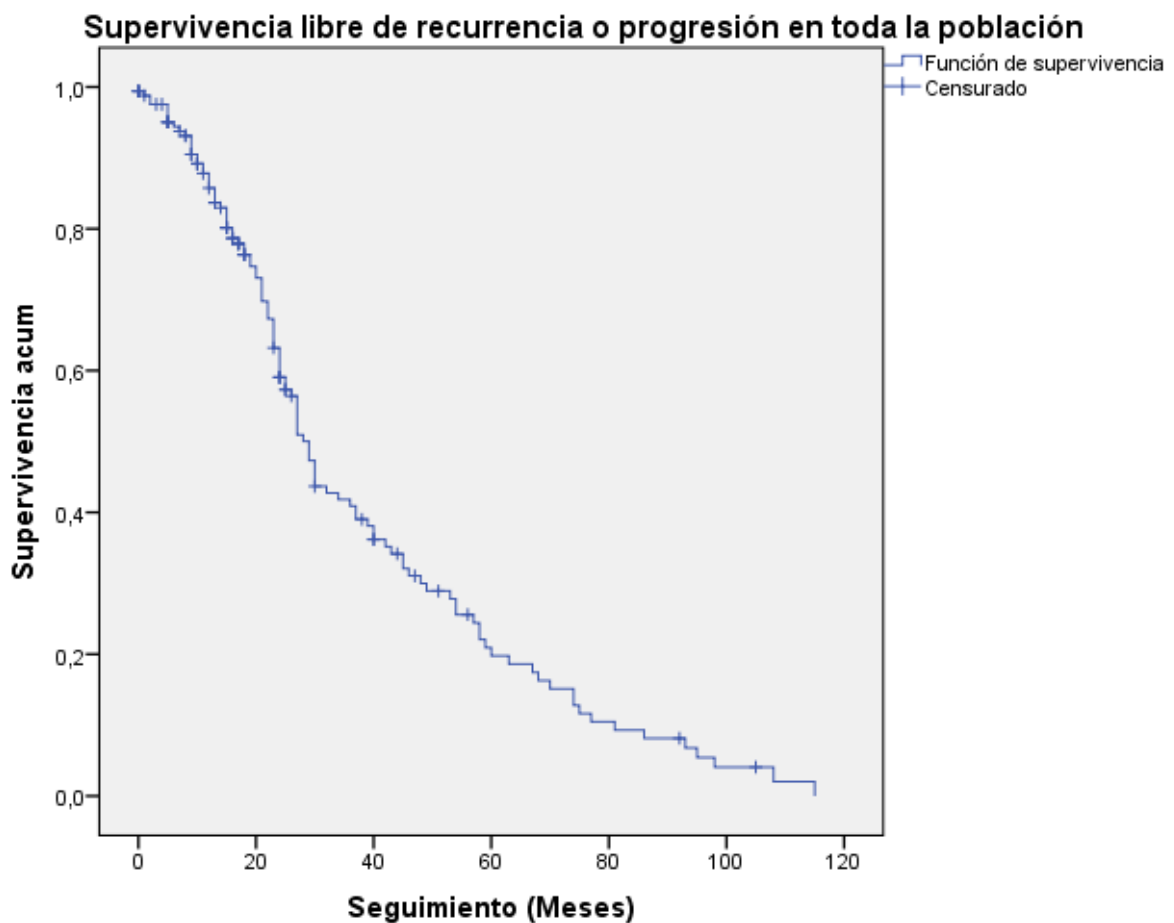
Se observó recurrencia local del tumor primario tras su extirpación quirúrgica en 7 pacientes del grupo de metástasis sistémicas y no hubo ningún caso de recurrencia local en el grupo de carcinomatosis peritoneal, sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p=0,075), aunque sí una clara tendencia.

Ingresaron en la Unidad de Cuidados Paliativos antes del éxitus 8 pacientes (15,4%) en el grupo de carcinomatosis peritoneal y 35 pacientes (27,8%), sin

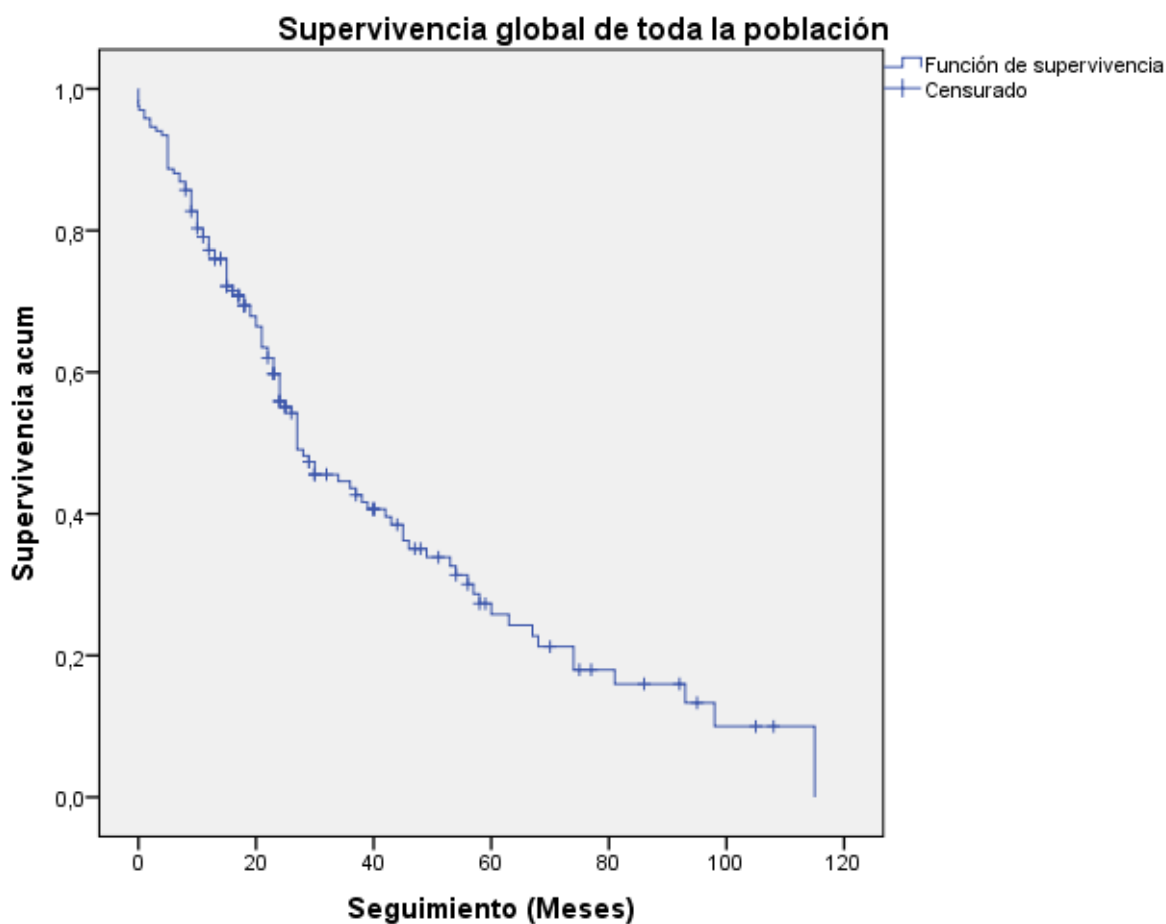
observarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,303$).

6.2.2 Análisis de supervivencia de toda la población del estudio

Tomando en consideración toda la población del estudio, el análisis de supervivencia libre de recurrencia o progresión de la enfermedad obtuvo una media estimada de supervivencia libre de recurrencia o progresión de 38,81 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 33,67 y 43,94 meses) y una mediana de supervivencia libre de recurrencia o progresión de 29 meses y una supervivencia a los 5 años del 19%.



Tomando de nuevo toda la población del estudio, el análisis de supervivencia global obtuvo una media estimada de supervivencia global de 41,11 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 35,60 y 48,62 meses), una mediana de supervivencia global de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 23%.

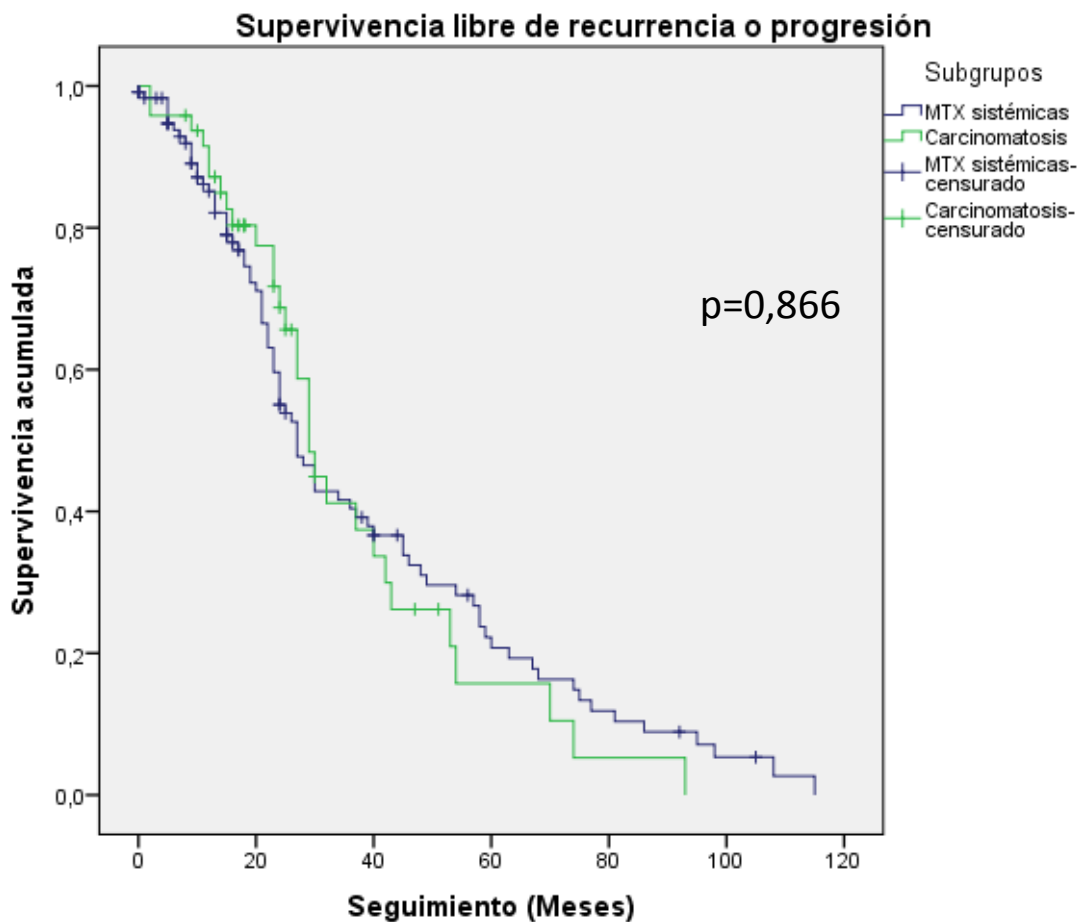


6.2.3 Análisis de supervivencia comparativo entre los dos grupos de estudio

Supervivencia libre de recurrencia o progresión

El análisis de supervivencia libre de recurrencia o progresión de la enfermedad en el grupo de metástasis por diseminación sistémica obtuvo una media

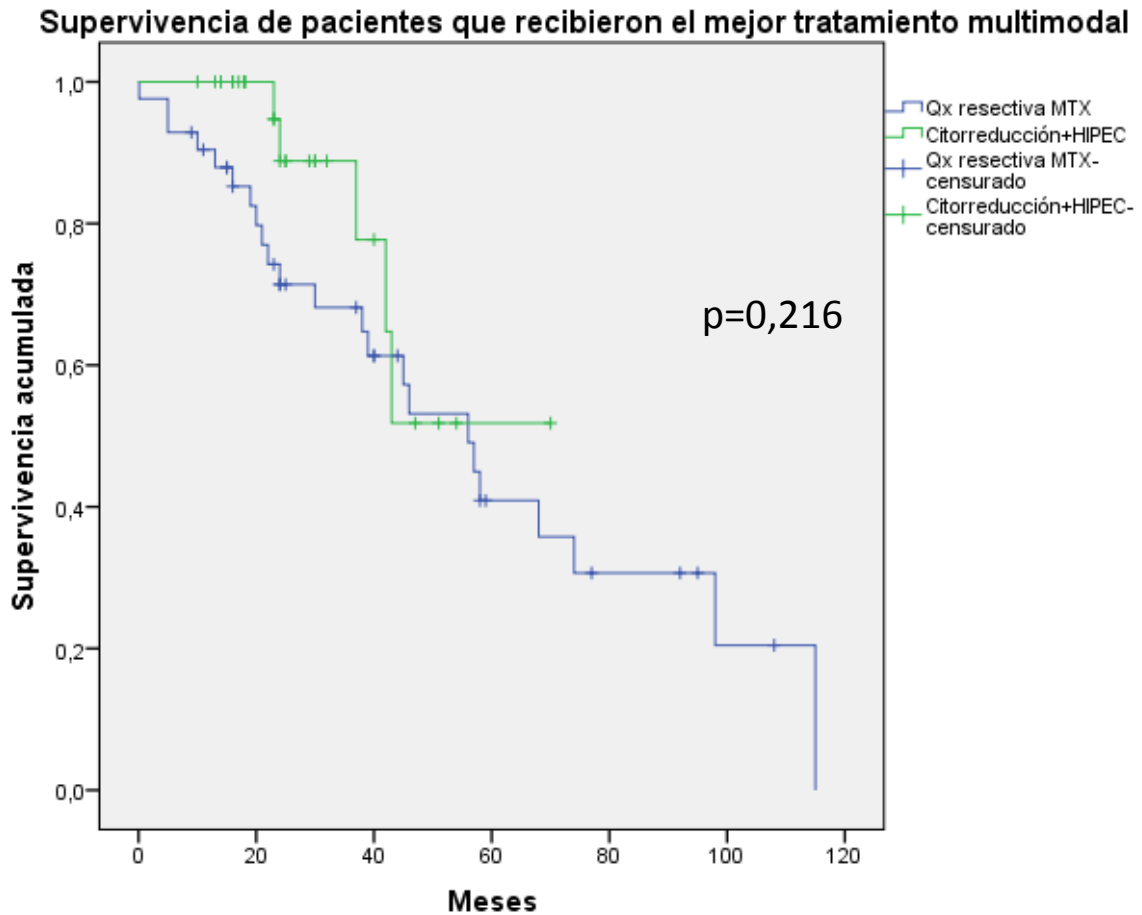
estimada de supervivencia libre de recurrencia o progresión de 39,19 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 32,86 y 45,50 meses), una mediana de supervivencia libre de recurrencia o progresión de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 20%, mientras que en el grupo de carcinomatosis peritoneal obtuvo una media estimada de supervivencia libre de recurrencia o progresión de 36,64 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 28,56 y 44,72 meses), una mediana de supervivencia libre de recurrencia o progresión de 29 meses y una supervivencia a los 5 años del 18%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,866$).



Supervivencia global en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento óptimo

Hemos analizado la supervivencia global comparativamente entre el grupo de carcinomatosis peritoneal y el de metástasis por diseminación por vía sistémica seleccionando solamente aquellos pacientes que por sus características pudieron recibir el mejor tratamiento multidisciplinar disponible en la actualidad. Por tanto, seleccionamos a los 30 pacientes que presentaban carcinomatosis peritoneal y fueron sometidos a cirugía de citorreducción y HIPEC y a los 42 pacientes que presentaban metástasis por diseminación por vía sistémica y fueron sometidos a cirugía resectiva de las metástasis viscerales.

En el grupo de citorreducción y HIPEC se obtuvo una media estimada de supervivencia de 54,02 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 43,35 y 64,68 meses), una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 53%, mientras que para el grupo de resección quirúrgica de las metástasis viscercales se obtuvo una media estimada de supervivencia de 59,27 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 45,30 y 73,23 meses), una mediana de supervivencia de 30 meses y una supervivencia a los 5 años del 39%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los dos grupos ($p=0,216$)



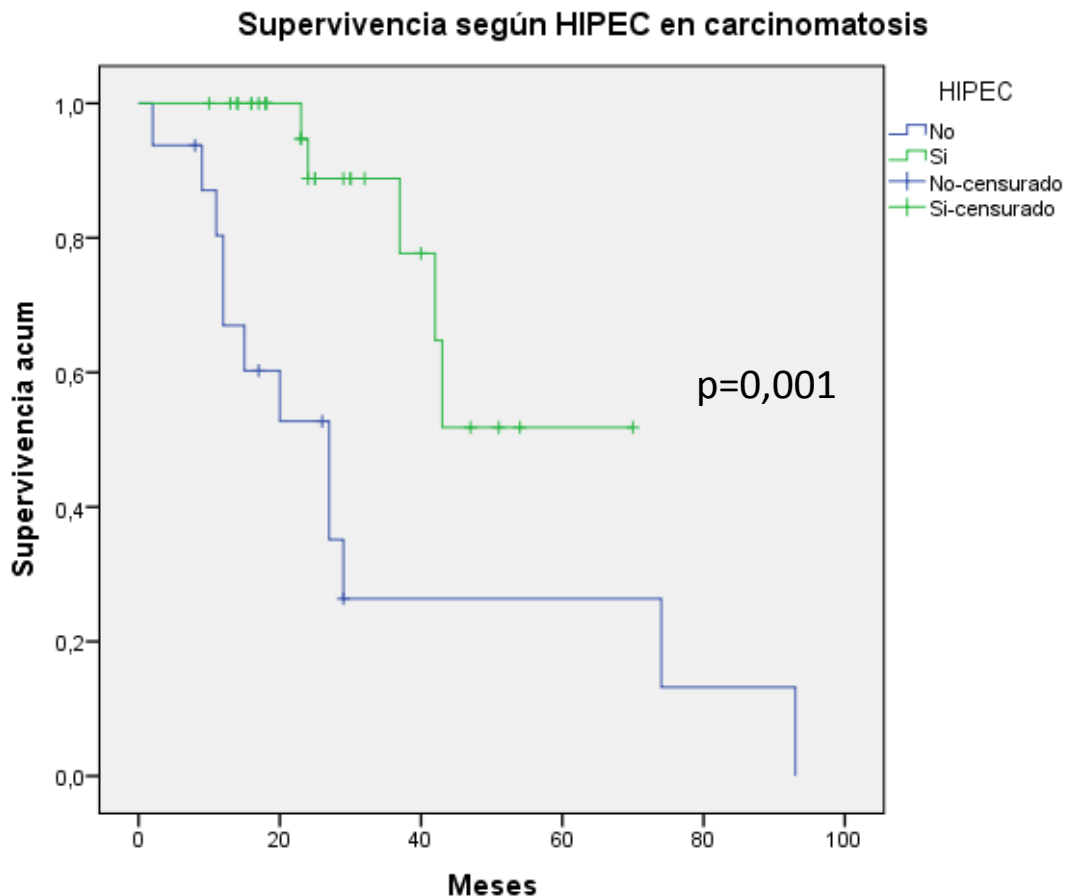
6.2.4 Análisis de supervivencia según la administración de HIPEC en el grupo de carcinomatosis peritoneal

Centrándonos solamente en el grupo de pacientes que presentaban la diseminación metastásica en forma de carcinomatosis peritoneal, analizamos la supervivencia por subgrupos dependiendo de si recibieron o no quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) asociada a la cirugía o no.

En el subgrupo que no recibió HIPEC se obtuvo una media estimada de supervivencia de 34,89 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 17,47 y 52,32 meses), una mediana de supervivencia de 20 meses y una supervivencia a los 5 años del 24%, mientras que en el subgrupo que sí recibió HIPEC se obtuvo una media estimada de supervivencia de 54,02 meses (Intervalo de

confianza al 95% entre 43,35 y 64,68 meses), una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 53%.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos ($p=0,001$).



6.2.5 Análisis de supervivencia según el PCI en el grupo de carcinomatosis peritoneal

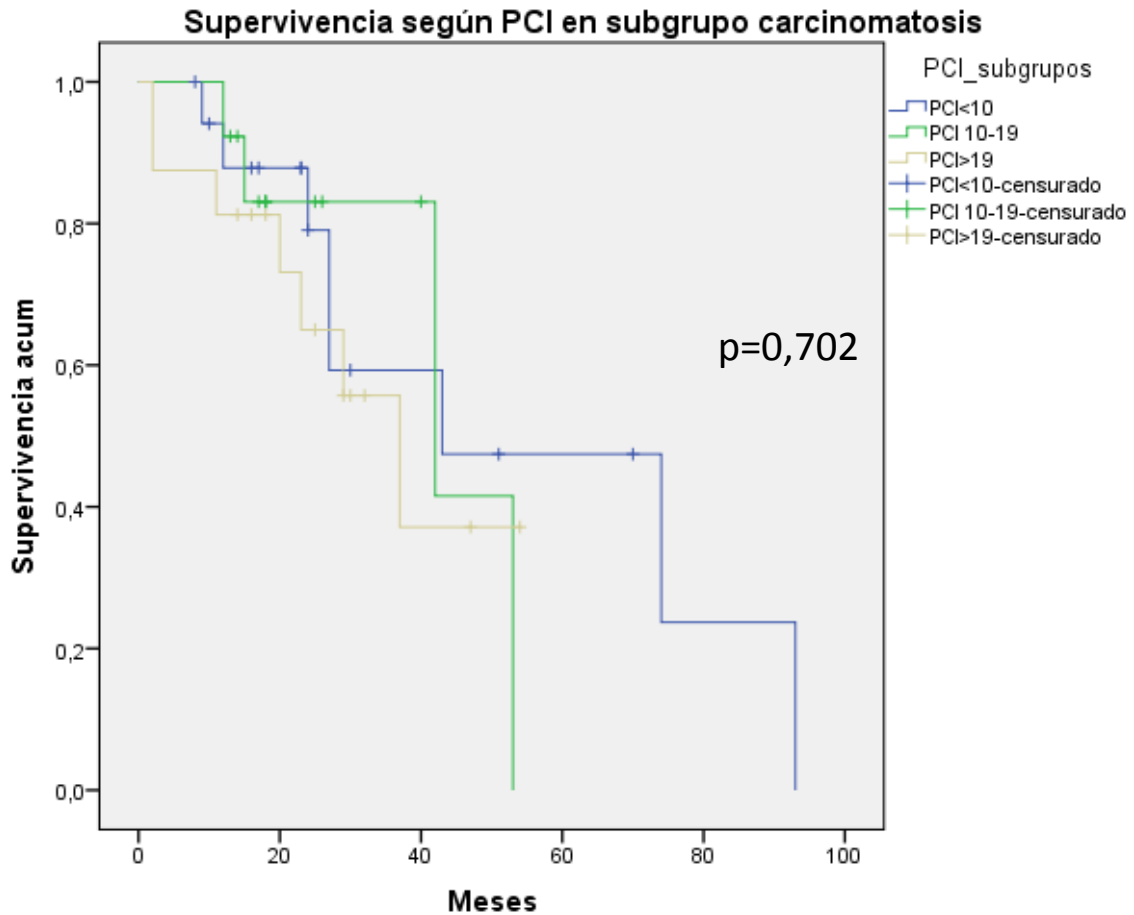
Siguiendo con en el grupo de pacientes que presentaban la diseminación metastásica en forma de carcinomatosis peritoneal, analizamos la supervivencia por subgrupos dependiendo del PCI que presentaron.

-En el subgrupo con PCI<10 se obtuvo una media estimada de supervivencia de 53,43 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 33,65y 73,22 meses), una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 48%.

-En el subgrupo con PCI entre 10 y 19 se obtuvo una media estimada de supervivencia de 41,77 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 30,63 y 52,91 meses) y una mediana de supervivencia de 42 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento que alcanzase los 5 años.

-En el subgrupo de PCI>19 se obtuvo una media estimada de supervivencia de 34,05 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 23,69 y 44,41 meses) y una mediana de supervivencia de 37 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre ninguno de los tres subgrupos (PCI<10 vs PCI 10-19, $p=0,657$ // PCI<10 vs PCI>19, $p=0,497$ // PCI 10-19 vs PCI>19, $p=0,612$).



6.2.6 Análisis de supervivencia según el residuo tumoral tras cirugía de citorreducción en el grupo de carcinomatosis peritoneal

Siguiendo de nuevo con el estudio del grupo que presentaba diseminación metastásica en forma de carcinomatosis peritoneal, nos centramos ahora en aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de citorreducción.

Dentro de este subgrupo, vamos a analizar la supervivencia según el residuo tumoral que quedó tras la realización de este tipo de cirugía, utilizando la clasificación detallada anteriormente en el apartado de Pacientes y Métodos (CC0, CC1, CC2 y CC3).

Se logró un residuo CC0 en 24 pacientes, de los cuales se obtuvo una media estimada de supervivencia de 73,95 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 54,00 y 93,91 meses), una mediana de supervivencia de 26 meses. (Nota: Hubo un paciente con supervivencia de 93 meses, lo que hace que la media se desvíe hacia ese valor) y una supervivencia a los 5 años del 61%.

Se logró residuo CC1 en 9 pacientes, de los cuales se obtuvo una media estimada de supervivencia de 28,89 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 24,74 y 33,04 meses) y una mediana de supervivencia de 24 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se logró un residuo CC2 en 6 pacientes, de los cuales se obtuvo una media estimada de supervivencia de 21,00 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 14,83 y 27,17 meses) y una mediana de supervivencia de 20 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

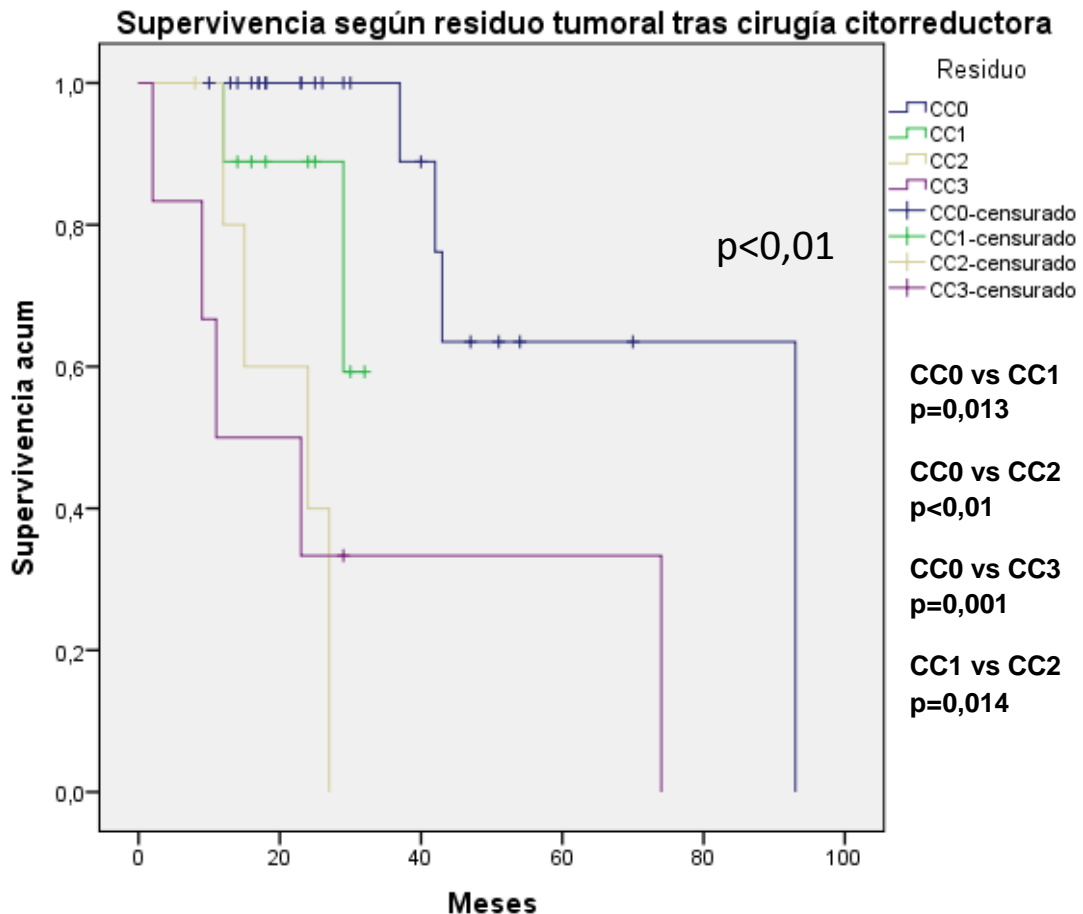
Se logró un residuo CC3 en 6 pacientes, de los cuales se obtuvo una media estimada de supervivencia de 32,17 meses (Intervalo de confianza entre 5,13 y 59,20 meses), una mediana de supervivencia de 12 meses. (Nota: Hubo un paciente con una supervivencia de 74 meses, lo que hace que la media se desvíe hacia ese valor) y una supervivencia a los 5 años del 34%.

Comparando los resultados de supervivencia en el subgrupo CC0 con los otros tres, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (CC0 vs CC1, $p=0,013$ || CC0 vs CC2, $p<0,01$ || CC0 vs CC3, $p=0,001$).

Comparando los resultados de supervivencia en el subgrupo CC1 con el CC2, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,014$), pero

comparando el subgrupo CC1 con el CC3 no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa ($p=0,099$) aunque sí una tendencia.

Comparando los resultados de supervivencia en el subgrupo CC2 con el CC3, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,918$).

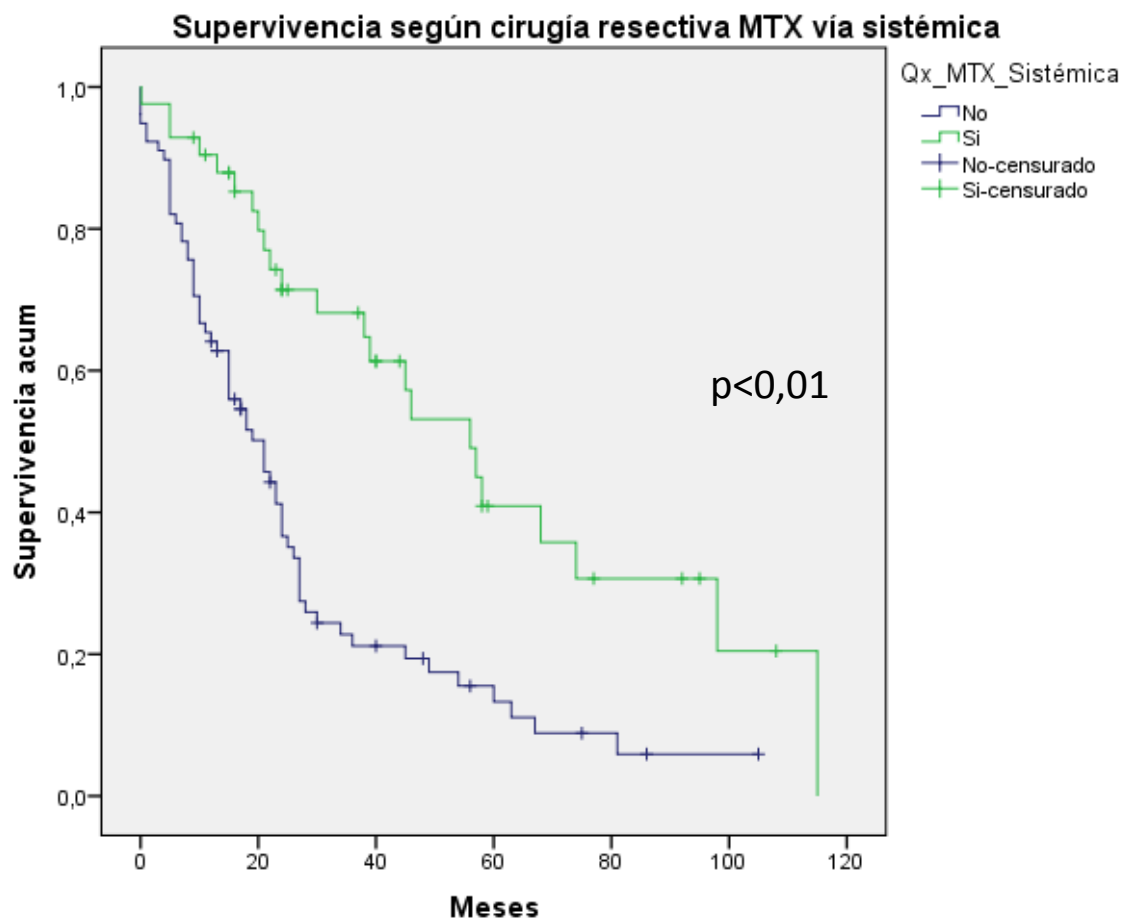


6.2.7 Análisis de supervivencia según realización de cirugía resectiva de metástasis por diseminación por vía sistémica

Centrándonos en el grupo de pacientes que presentaban diseminación metastásica por vía sistémica, analizamos la supervivencia según si fueron sometidos a cirugía resectiva de dichas metástasis (hepáticas y/o pulmonares) o no.

En el subgrupo al que no se le realizó cirugía resectiva se obtuvo una media estimada de supervivencia de 27,45 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 20,86 y 34,01 meses), una mediana de supervivencia de 21 meses y una supervivencia a los 5 años del 15%, mientras que en el subgrupo al que sí se le realizó cirugía resectiva se obtuvo una media estimada de supervivencia de 59,27 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 45,30 y 73,23 meses), una mediana de supervivencia de 56 meses y una supervivencia a los 5 años del 41%.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos ($p < 0,01$).



6.2.8 Análisis de supervivencia según volumen metastásico en el grupo de metástasis por diseminación por vía sistémica

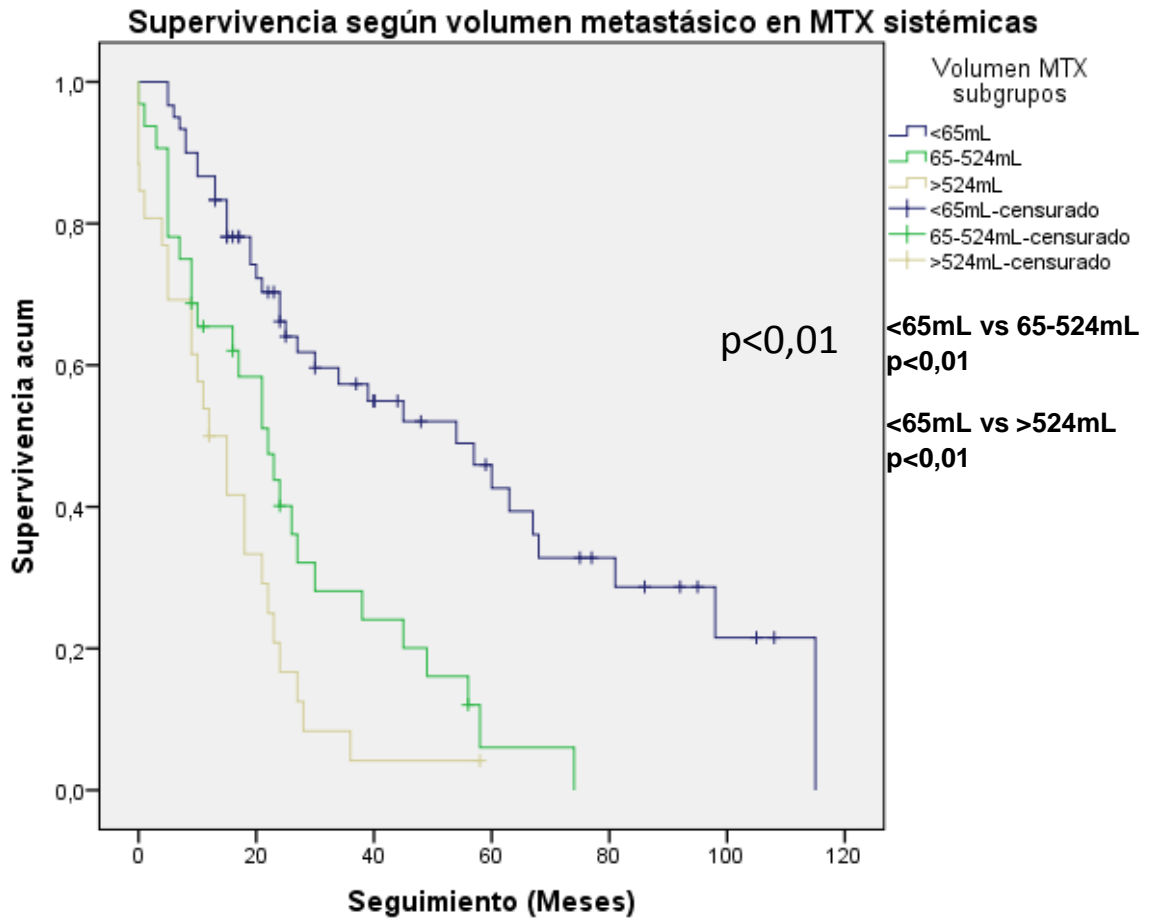
Siguiendo con el grupo de pacientes que presentaban diseminación metastásica por vía sistémica, analizamos la supervivencia por subgrupos dependiendo del volumen metastásico.

-En el subgrupo de volumen <65 mL se obtuvo una media estimada de supervivencia de 56,51 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 44,61 y 68,42 meses), una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 47%.

-En el subgrupo de volumen entre 65 mL y 524 mL se obtuvo una media estimada de supervivencia de 25,91 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 18,08 y 33,73 meses), una mediana de supervivencia de 22 meses y una supervivencia a los 5 años del 5%.

-En el subgrupo de volumen >524 mL se obtuvo una media estimada de supervivencia de 15,25 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 10,05 y 20,45 meses) y una mediana de supervivencia de 12 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar al subgrupo de volumen <65 mL con los otros dos subgrupos ($p < 0,01$ en ambos casos), pero no entre los subgrupos de volumen 65-524 mL y volumen >524 mL al compararlos entre sí ($p = 0,06$), aunque sí se observó una fuerte tendencia hacia la significación estadística.



6.2.9 Análisis de supervivencia según la carga tumoral metastásica asociada a tumor primario

Una vez expuestos los criterios para la definición de los distintos subgrupos según su nivel de carga tumoral metastásica asociada al tumor primario (ver en el apartado de “Pacientes y Métodos”) exponemos los resultados de supervivencia.

6.2.9.1 Análisis por carga tumoral de manera global

Tomando los tres subgrupos de baja, intermedia y alta carga tumoral sin especificar el tipo de diseminación metastásica (se aúnan en el mismo

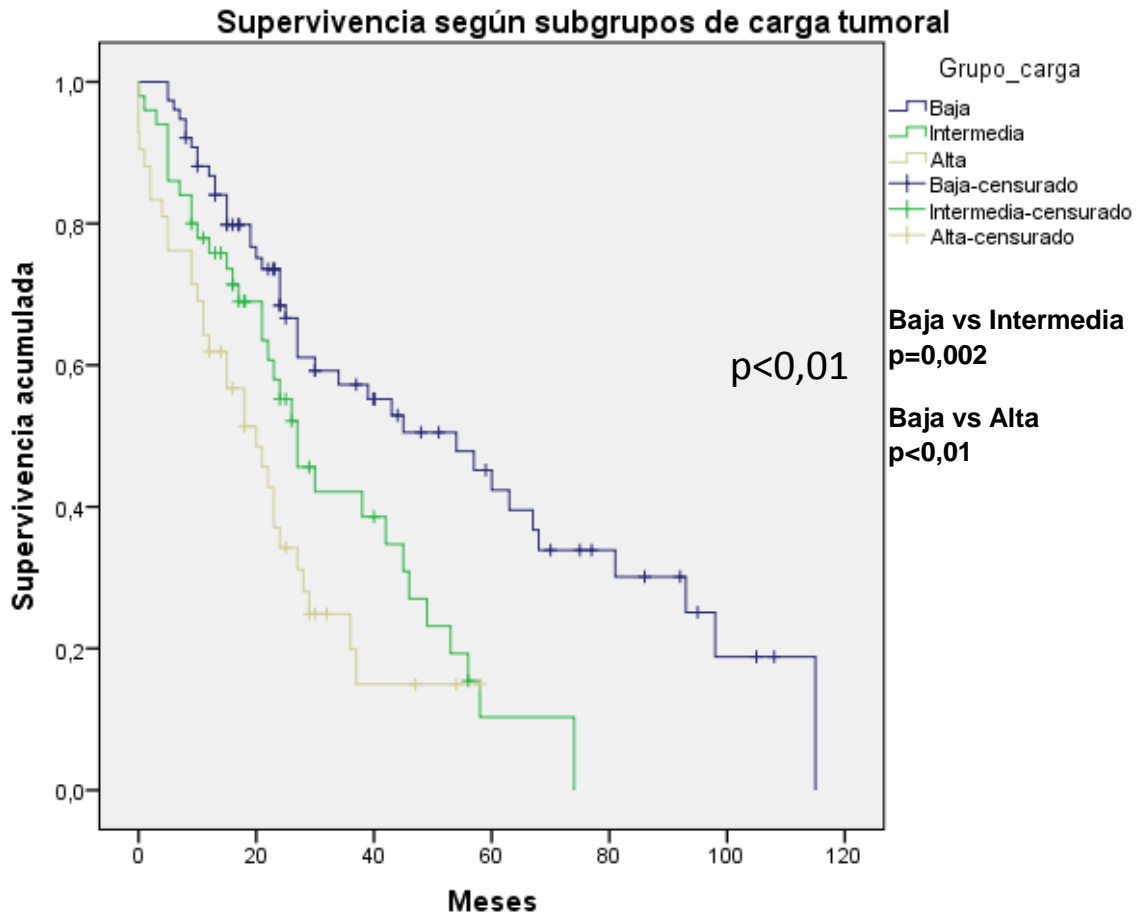
subconjunto pacientes con carcinomatosis peritoneal o con diseminación metastásica por vía sistémica, siempre y cuando cumplan el criterio marcado por el subgrupo de carga), se obtuvieron los siguientes resultados:

-Para el subgrupo de baja carga tumoral, una media estimada de supervivencia de 56,32 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 45,65 y 66,99 meses), una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 44%.

-Para el subgrupo de carga tumoral intermedia, una media estimada de supervivencia de 32,38 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 25,29 y 39,46 meses), una mediana de supervivencia de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 14%.

-Para el subgrupo de alta carga tumoral, una media estimada de supervivencia de 22,38 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 16,39 y 28,37 meses) y una mediana de supervivencia de 20 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados de supervivencia al comparar el grupo de baja carga con el de carga intermedia ($p=0,002$), al comparar el grupo de baja carga con el de alta carga ($p<0,01$), pero no al comparar el grupo de carga intermedia con el de alta carga ($p=0,09$).

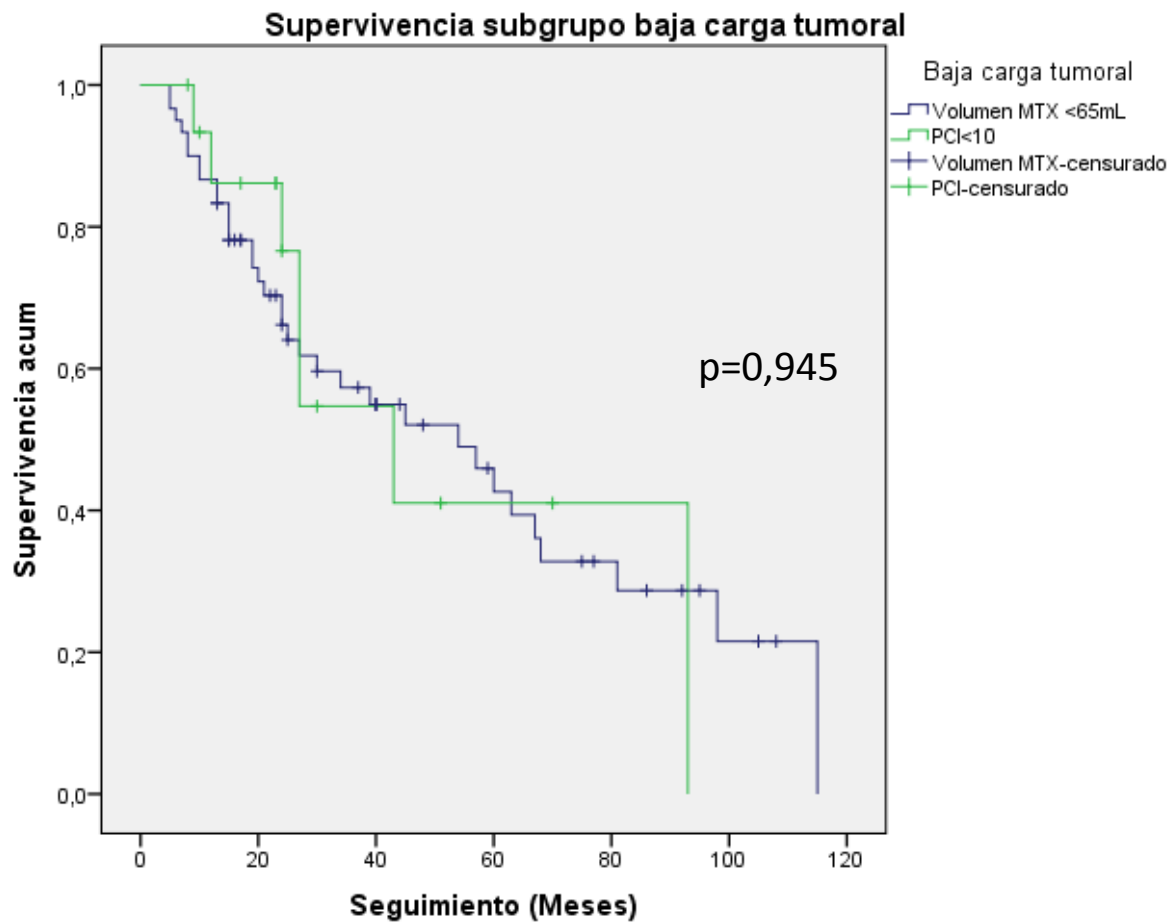


6.2.9.2 Análisis por carga tumoral dependiendo del tipo de diseminación metastásica

Tomando los subgrupos de baja, intermedia y alta carga tumoral y dependiendo del tipo de diseminación metastásica en forma de carcinomatosis peritoneal o en forma de diseminación metastásica por vía sistémica, se obtuvieron los siguientes resultados:

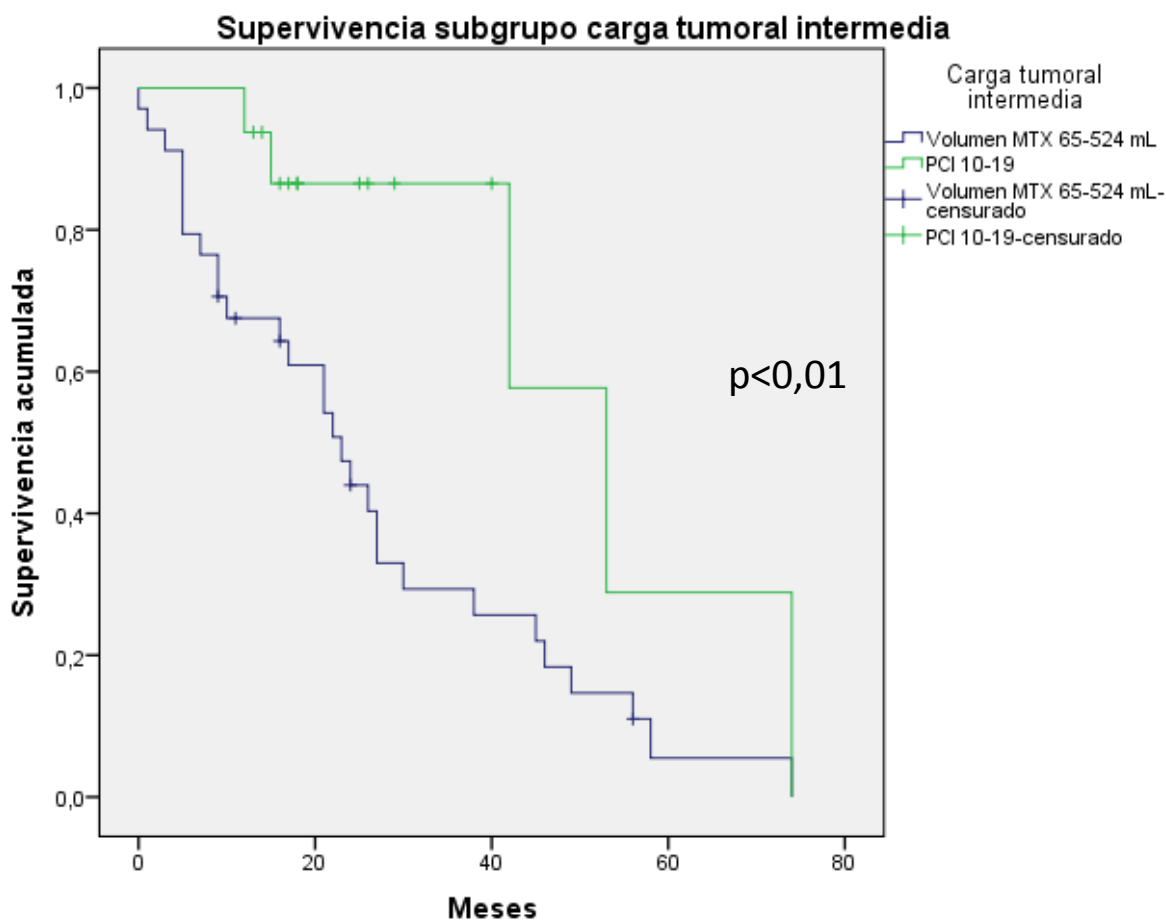
-Para el subgrupo de baja carga tumoral, para pacientes con carcinomatosis peritoneal y PCI<10, se obtuvo una media de supervivencia estimada de 53,70 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 30,65 y 76,76 meses), una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 41%. Para pacientes con diseminación metastásica por vía sistémica y

volumen de metástasis menor de 65 mL, se obtuvo una media de supervivencia estimada de 56,51 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 44,61 y 68,42 meses), una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 45%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,945$).



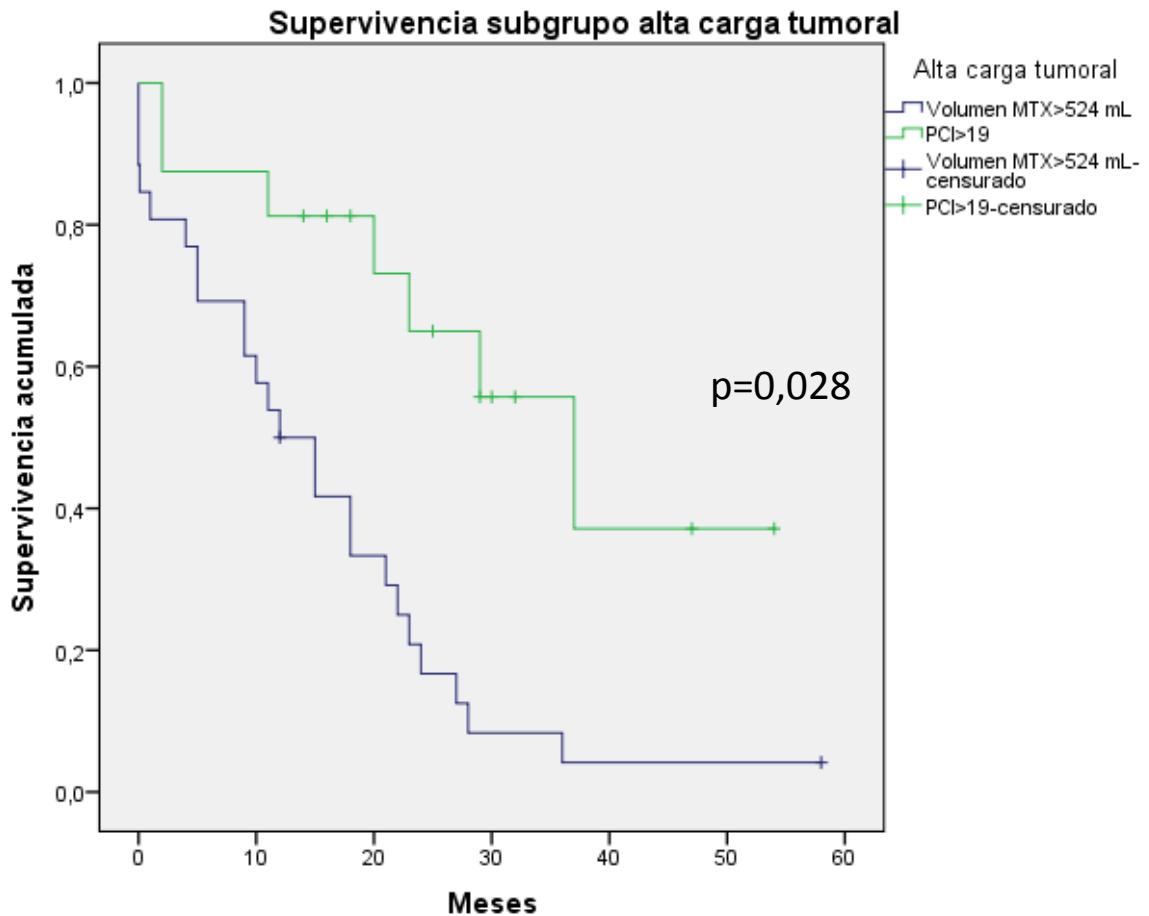
-Para el subgrupo de carga tumoral intermedia, para pacientes con carcinomatosis peritoneal y PCI entre 10 y 19, se obtuvo una media estimada de supervivencia de 50,58 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 33,84 y 67,33 meses), una mediana de supervivencia de 53 meses y una supervivencia a los 5 años del 43%. Para pacientes con diseminación metastásica por vía

sistémica y volumen de metástasis entre 65 mL y 524 mL, se obtuvo una media de supervivencia estimada de 26,47 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 19,10 y 33,84 meses), una mediana de supervivencia de 23 meses y una supervivencia a los 5 años del 4%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$).



-Para el subgrupo de alta carga tumoral, para pacientes con carcinomatosis peritoneal y $PCI > 19$, se obtuvo una media estimada de supervivencia de 34,05 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 23,69 y 44,41 meses) y una mediana de supervivencia de 37 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Para pacientes con diseminación metastásica por vía sistémica y volumen de metástasis mayor de 524 mL, se

obtuvo una media estimada de supervivencia de 15,25 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 10,05 y 20,45 meses) y una mediana de supervivencia de 12 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,028$).



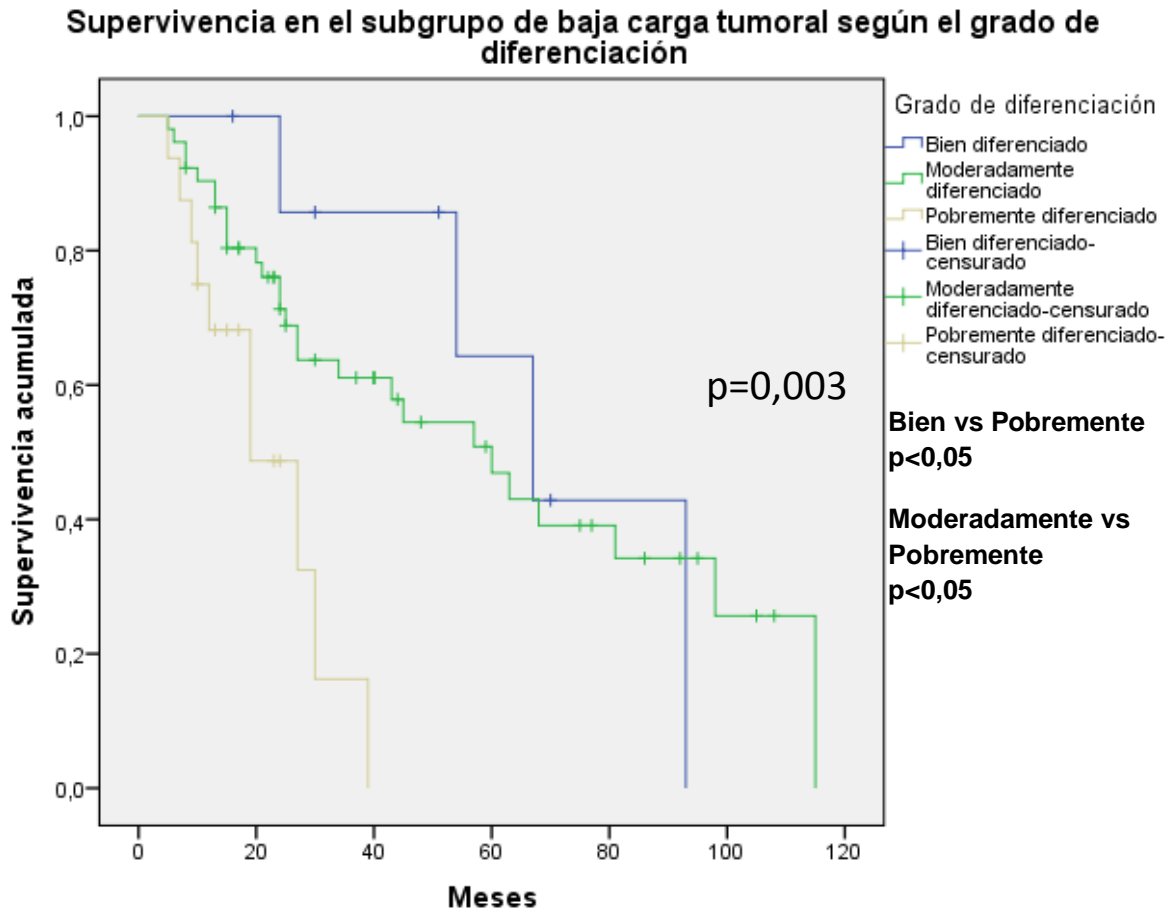
6.2.9.3 Análisis por carga tumoral dependiendo del grado de diferenciación histológica

Tomando los subgrupos de baja, intermedia y alta carga tumoral y dependiendo del grado de diferenciación histológica, se obtuvieron los siguientes resultados:

-Para el subgrupo de baja carga tumoral, para los pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 69,21 meses

(Intervalo de confianza al 95% entre 46,46 y 91,97 meses), una mediana de supervivencia de 67 meses y una supervivencia a los 5 años del 63%, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 61,36 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 48,15 y 74,56 meses), una mediana de supervivencia de 60 meses y una supervivencia a los 5 años del 44% y para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 22,04 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 3,30 y 15,58 meses), una mediana de supervivencia de 19 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia de los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados con los tumores pobremente diferenciados ($p < 0,05$ en ambos casos), pero no se alcanzó la significación estadística sin embargo al comparar entre sí los tumores bien diferenciados con los moderadamente diferenciados ($p = 0,662$).

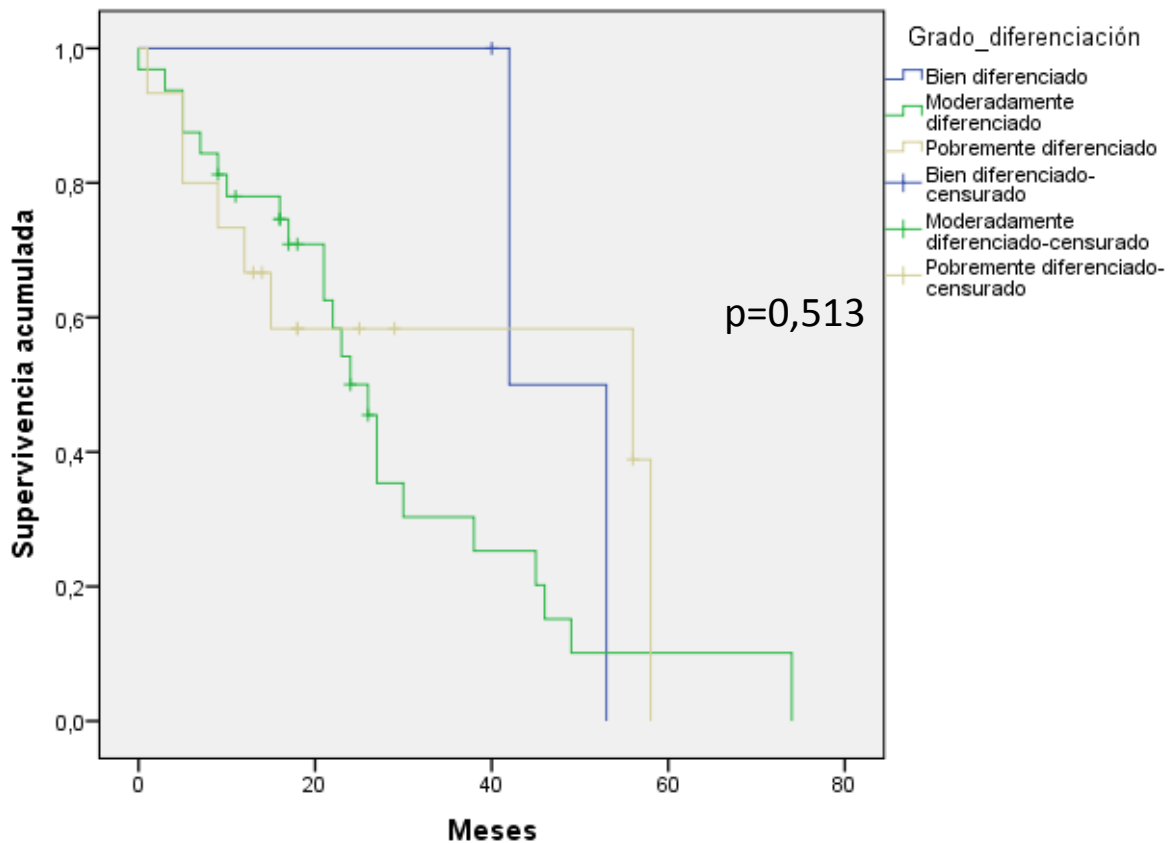


-Para el subgrupo de carga tumoral intermedia, para los pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 47,50 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 36,72 y 58,28 meses), una mediana de supervivencia de 42 meses y no hubo ningún paciente cuya supervivencia alcanzase los 5 años, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 28,94 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 20,89 y 36,99 meses), una mediana de supervivencia de 26 meses y una supervivencia a los 5 años del 10% y para los pacientes con tumores pobrementemente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 36,83 meses (Intervalo de confianza

al 95% entre 23,22 y 50,43 meses), una mediana de supervivencia de 56 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los diferentes grados de diferenciación histológica en todos los casos (Bien diferenciado vs Moderadamente diferenciado, $p=0,204$ // Bien diferenciado vs Pobrementemente diferenciado, $p=0,902$ // Moderadamente diferenciado vs Pobrementemente diferenciado, $p=0,541$).

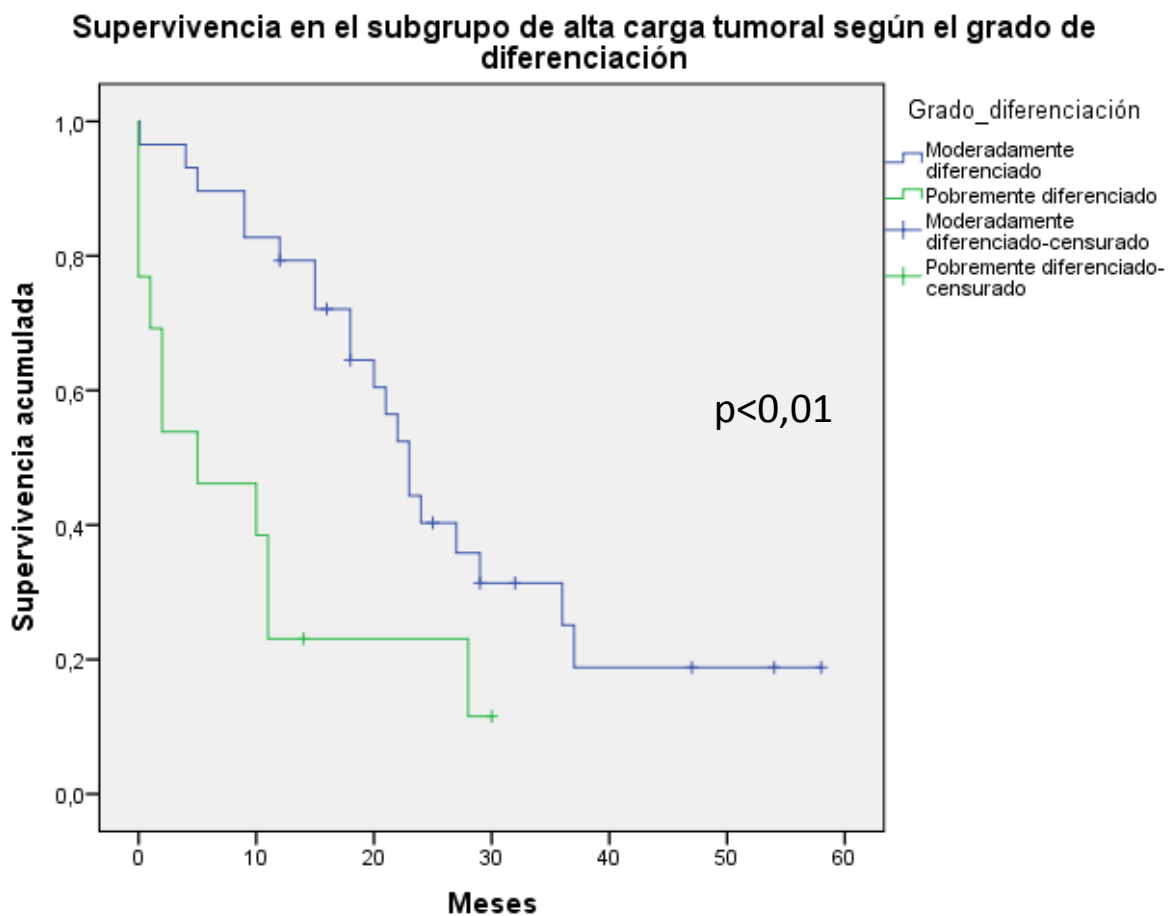
Supervivencia en el subgrupo de carga tumoral intermedia según el grado de diferenciación



-Para el subgrupo de alta carga tumoral no hubo ningún paciente con tumor bien diferenciado, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 27,16 meses

(Intervalo de confianza al 95% entre 20,26 y 34,06 meses) y una mediana de supervivencia de 23 meses y para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 9,92 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 3,85 y 15,99 meses) y una mediana de supervivencia de 5 meses. En el subgrupo de alta carga tumoral no hubo ningún paciente, con ningún tipo de grado de diferenciación histológica, que alcanzase los 5 años de seguimiento.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los diferentes grados de diferenciación histológica en todos los casos ($p < 0,01$).



6.2.9.4 Análisis por carga tumoral en pacientes que recibieron tratamiento óptimo

Analizamos ahora la supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron el mejor tratamiento multimodal disponible en la actualidad para su enfermedad, dependiendo del nivel de carga tumoral metastásica en el que estaban encuadrados.

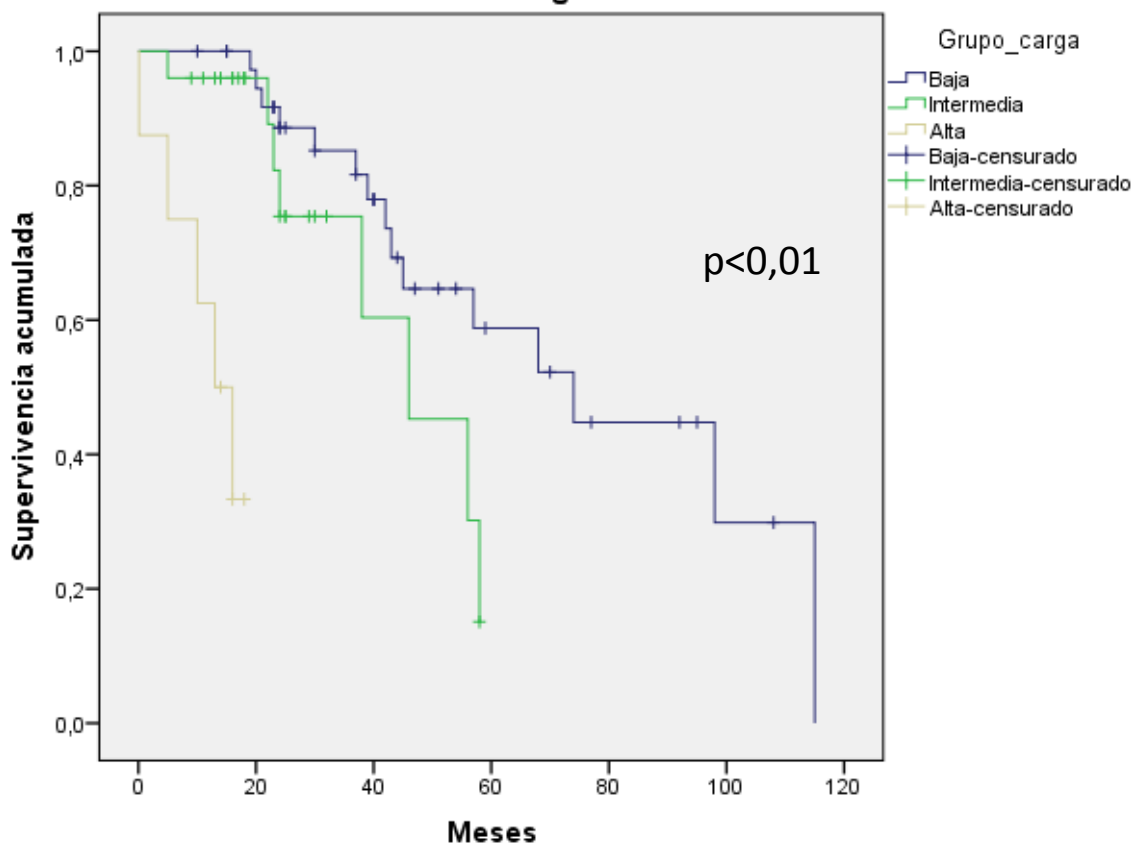
Para el subgrupo de baja carga tumoral se obtuvo una media estimada de supervivencia de 74,23 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 59,29 y 89,17 meses), una mediana de supervivencia de 74 meses y una supervivencia a los 5 años de 60%.

Para el subgrupo de carga tumoral intermedia se obtuvo una media estimada de supervivencia de 43,55 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 34,54 y 52,57 meses) y una mediana de supervivencia de 46 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Para el subgrupo de alta carga tumoral se obtuvo una media estimada de supervivencia de 12,18 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 7,84 y 16,52 meses) y una mediana de supervivencia de 13 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia entre los tres subgrupos de carga tumoral (baja carga vs carga intermedia, $p=0,05$ // baja carga vs alta carga, $p<0,01$ // carga intermedia vs alta carga, $p<0,01$).

Supervivencia en grupo de mejor tratamiento multimodal dependiendo del nivel de carga tumoral



6.2.10 Análisis de supervivencia según el grado de diferenciación histológica tumoral

A continuación exponemos los resultados de supervivencia tomando como referencia el grado de diferenciación histológica tumoral, analizando los mismos tanto de manera global en toda la muestra, como dependiendo del grupo de estudio según el tipo de diseminación metastásica.

6.2.10.1 Análisis por grado de diferenciación histológica tumoral de manera global

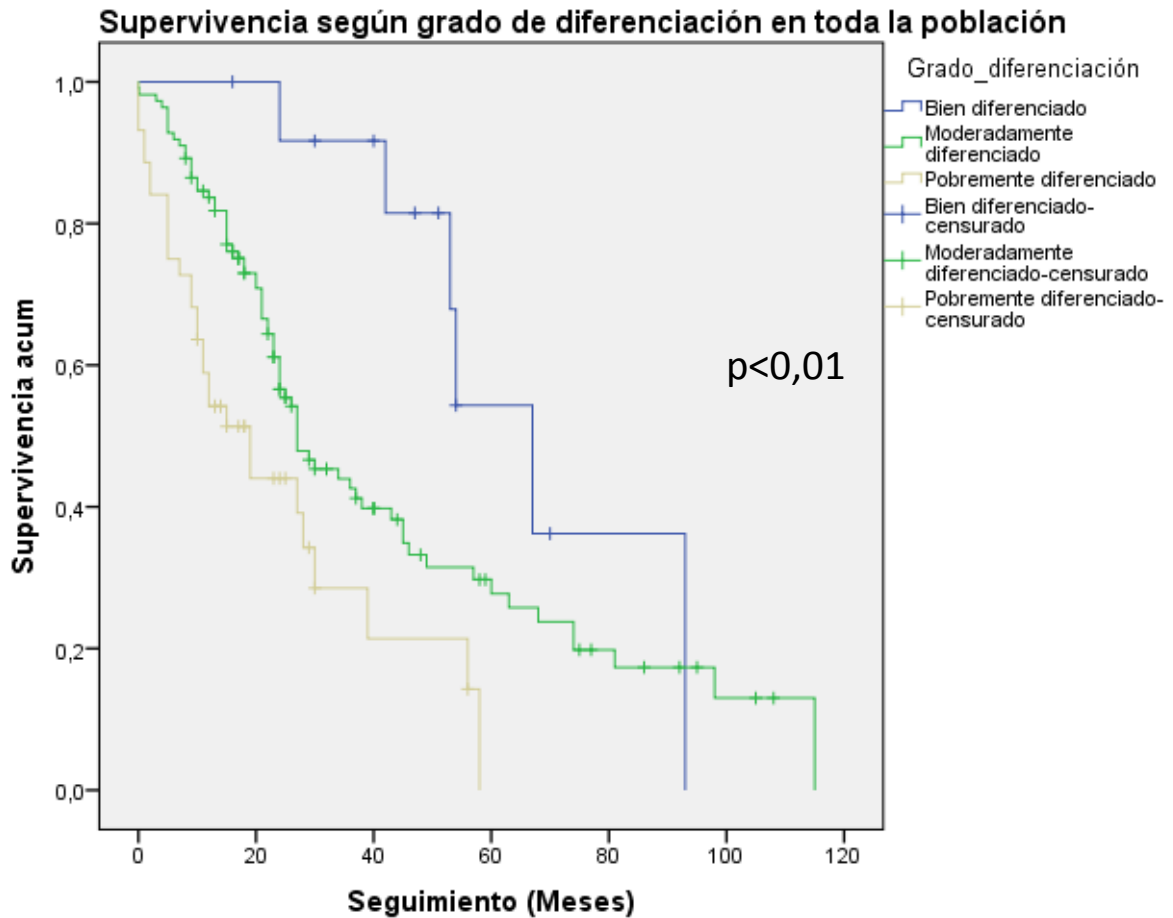
Para los pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 66,62 meses (Intervalo de confianza al 95%

entre 49,80 y 83,44 meses), una mediana de supervivencia de 67 meses y una supervivencia a los 5 años del 56%.

Para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 44,15 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 36,08 y 52,23 meses), una mediana de supervivencia de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 27%.

Para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 23,97 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 16,81 y 31,14 meses) y una mediana de supervivencia de 19 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

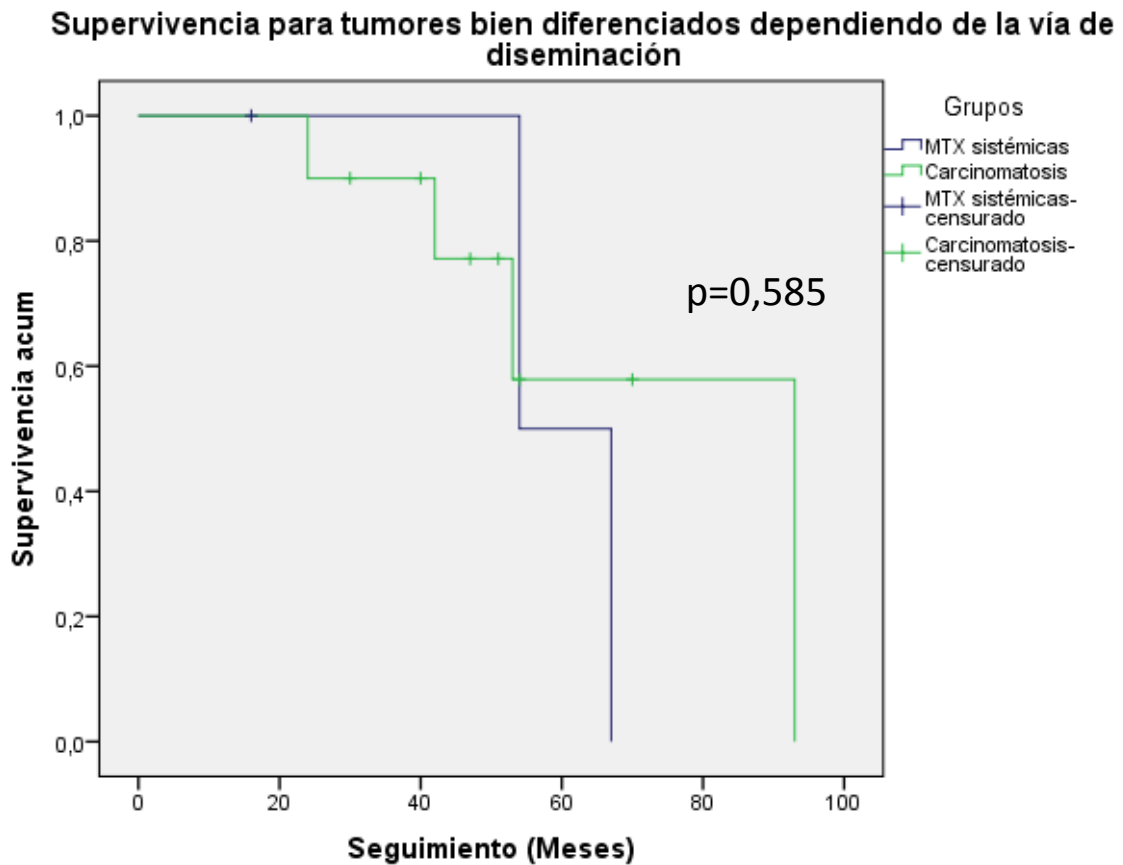
Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los casos comparando por parejas entre los tres subgrupos (bien diferenciado vs moderadamente diferenciado $p=0,046$, bien diferenciado vs pobremente diferenciado $p<0,01$, moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado $p<0,01$).



6.2.10.2 Análisis por grado de diferenciación histológica tumoral según la vía de diseminación metastásica

Para los pacientes con tumores bien diferenciados, para los que presentaban carcinomatosis peritoneal se obtuvo una media estimada de supervivencia de 71,83 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 49,90 y 93,76 meses), una mediana de supervivencia de 93 meses y una supervivencia a los 5 años del 58%, mientras que para los que presentaban metástasis por diseminación sistémica se obtuvo una media estimada de supervivencia de 60,50 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 47,76 y 73,24 meses), una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 49%. No se

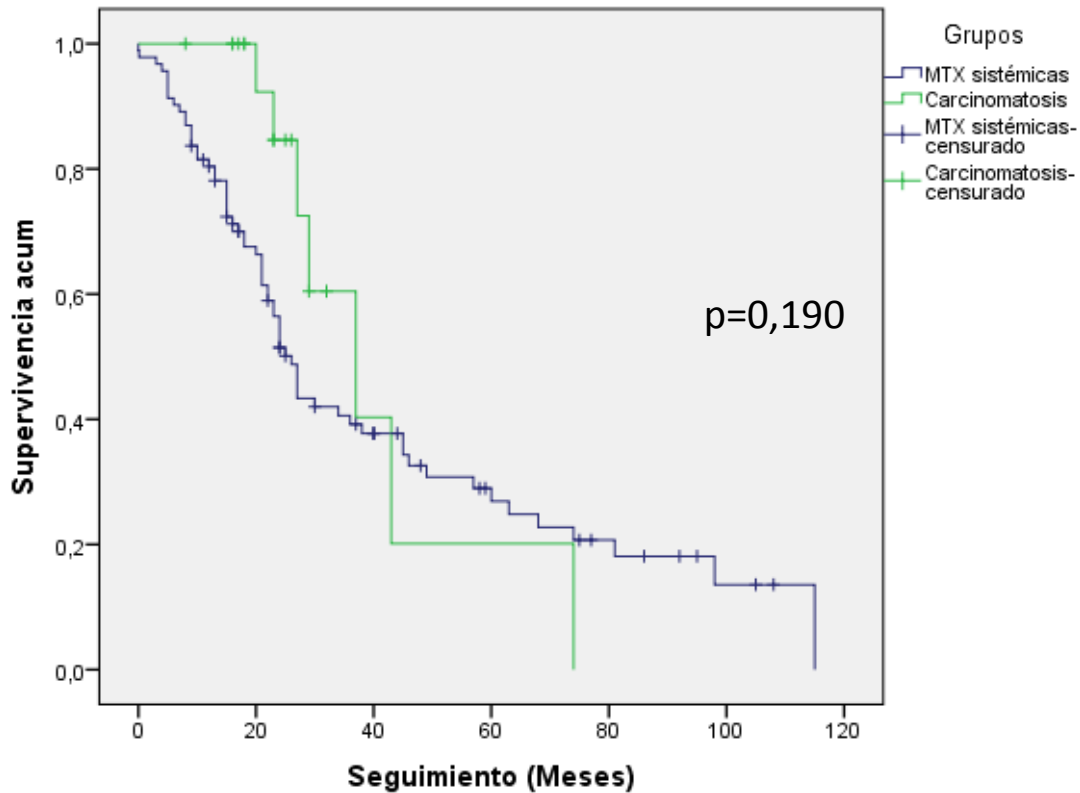
observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos subgrupos ($p=0,585$).



Para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados, para los que presentaban carcinomatosis peritoneal se obtuvo una media estimada de supervivencia de 41,10 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 26,31 y 55,89 meses), una mediana de supervivencia de 37 meses y una supervivencia a los 5 años del 20%, mientras que para los que presentaban metástasis por diseminación sistémica se obtuvo una media estimada de supervivencia de 42,81 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 34,16 y 51,46 meses), una mediana de supervivencia de 26 meses y una supervivencia a los 5 años del

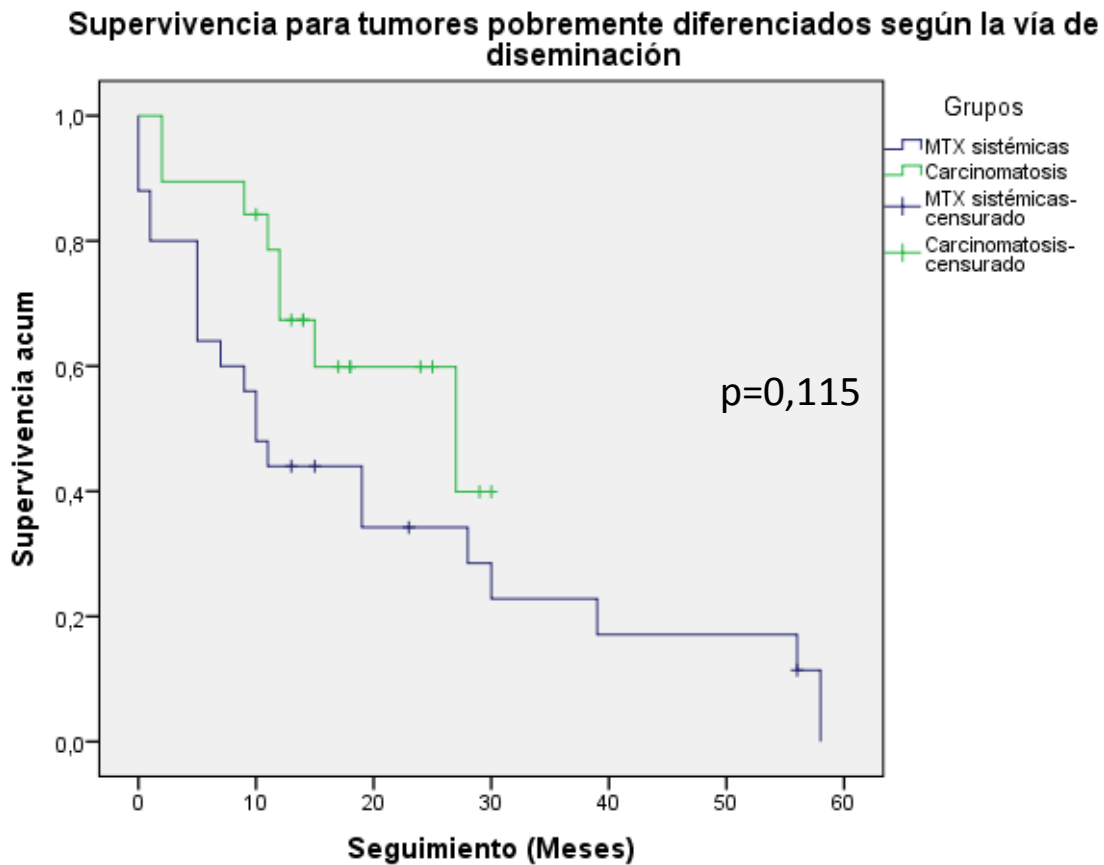
25%. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos subgrupos ($p=0,190$).

Supervivencia para tumores moderadamente diferenciados dependiendo de la vía de diseminación



Para los pacientes con tumores pobremente diferenciados, para los que presentaban carcinomatosis peritoneal se obtuvo una media estimada de supervivencia de 21,14 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 16,35 y 25,93 meses) y una mediana de supervivencia de 27 meses, mientras que para los que presentaban metástasis por diseminación sistémica se obtuvo una media estimada de supervivencia de 19,96 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 11,53 y 28,39 meses) y una mediana de supervivencia de 10 meses. En ninguno de los dos subgrupos hubo ningún paciente cuyo seguimiento

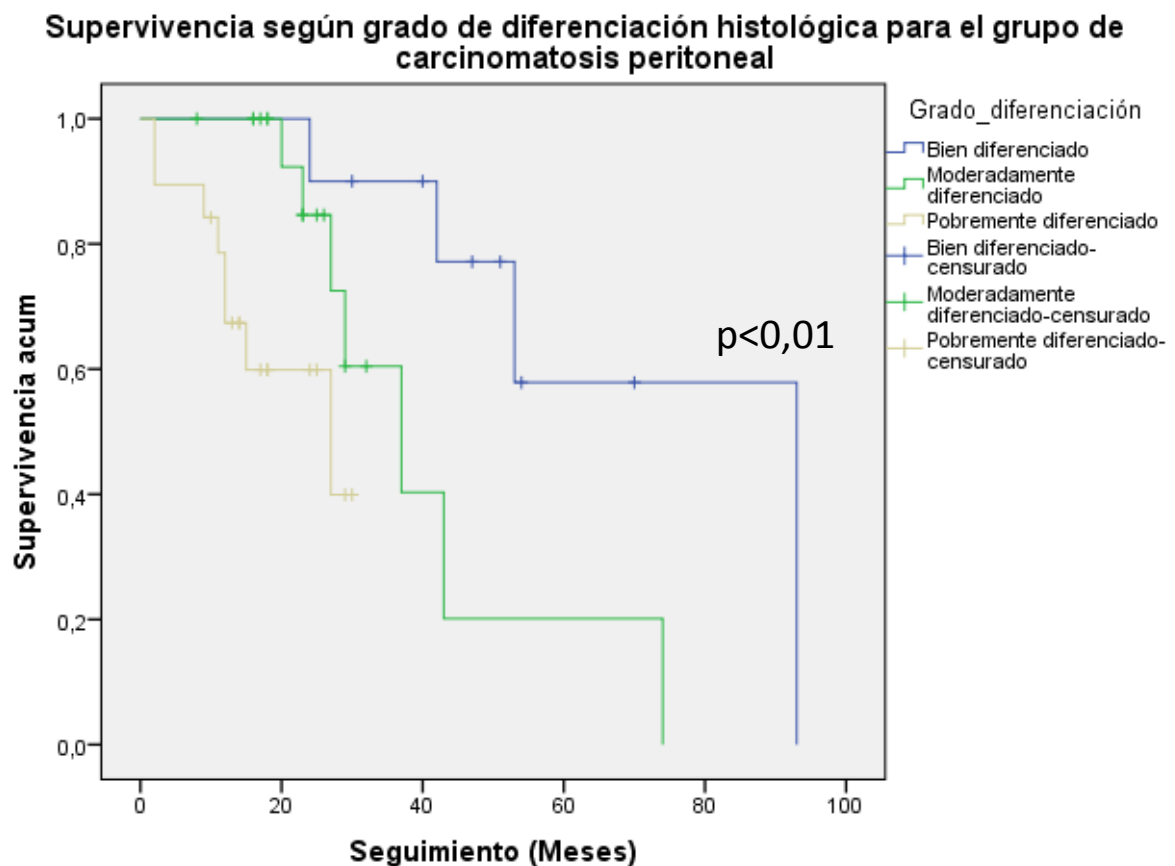
alcanzase los 5 años. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos subgrupos ($p=0,115$).



6.2.10.3 Análisis por vía de diseminación metastásica según el grado de diferenciación histológica tumoral

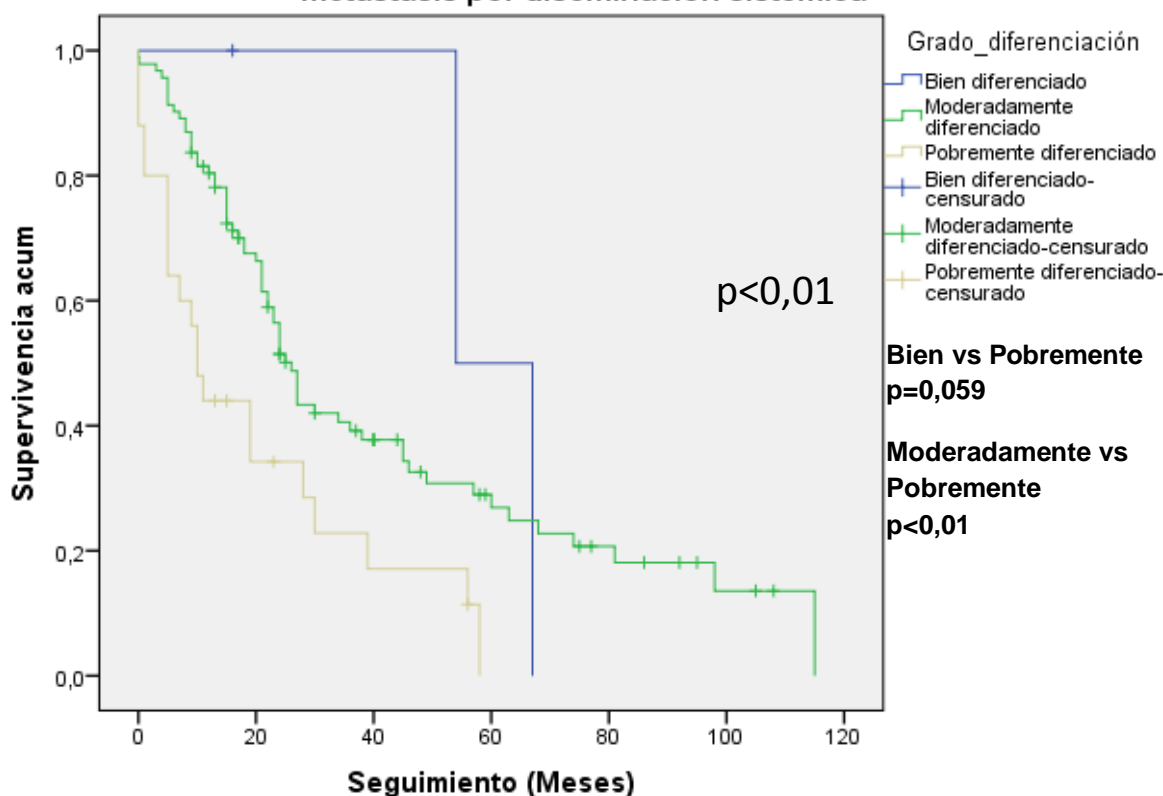
Para el grupo de pacientes con carcinomatosis peritoneal, para los que presentaban tumores bien diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 71,83 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 49,90 y 93,76 meses), una mediana de supervivencia de 93 meses y una supervivencia a los 5 años del 58%, mientras que para los que presentaban tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia

de 41,10 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 26,31 y 55,89 meses), una mediana de supervivencia de 37 meses y una supervivencia a los 5 años del 20% y para los que presentaban tumores pobremente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 21,14 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 16,35 y 25,93 meses), una mediana de supervivencia de 27 meses y no hubo ningún paciente de este subgrupo cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los casos comparando por parejas entre los tres subgrupos (bien diferenciado vs moderadamente diferenciado $p=0,035$, bien diferenciado vs pobremente diferenciado $p=0,023$, moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado $p=0,035$).



Para el grupo de pacientes con metástasis por diseminación sistémica, para los que presentaban tumores bien diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 60,50 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 47,76 y 73,24 meses), una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 50%, mientras que para los que presentaban tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 42,81 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 34,16 y 51,46 meses), una mediana de supervivencia de 26 meses y una supervivencia a los 5 años del 24% y para los que presentaban tumores pobremente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 19,96 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 11,53 y 28,39 meses), una mediana de supervivencia de 10 meses y no hubo ningún paciente de este subgrupo que alcanzase un seguimiento de 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al subgrupo de tumores pobremente diferenciados comparándolo con los otros dos subgrupos (bien diferenciado vs pobremente diferenciado $p=0,059$, moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado $p<0,01$), pero no entre el grupo de tumores bien diferenciados y los moderadamente diferenciados ($p=0,594$).

Supervivencia según grado de diferenciación histológica para el grupo de metástasis por diseminación sistémica



6.2.10.4 Análisis por grado de diferenciación histológica tumoral en pacientes que recibieron tratamiento óptimo

Analizamos por último la supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron el mejor tratamiento multimodal disponible en la actualidad para su enfermedad, dependiendo del grado de diferenciación histológica tumoral.

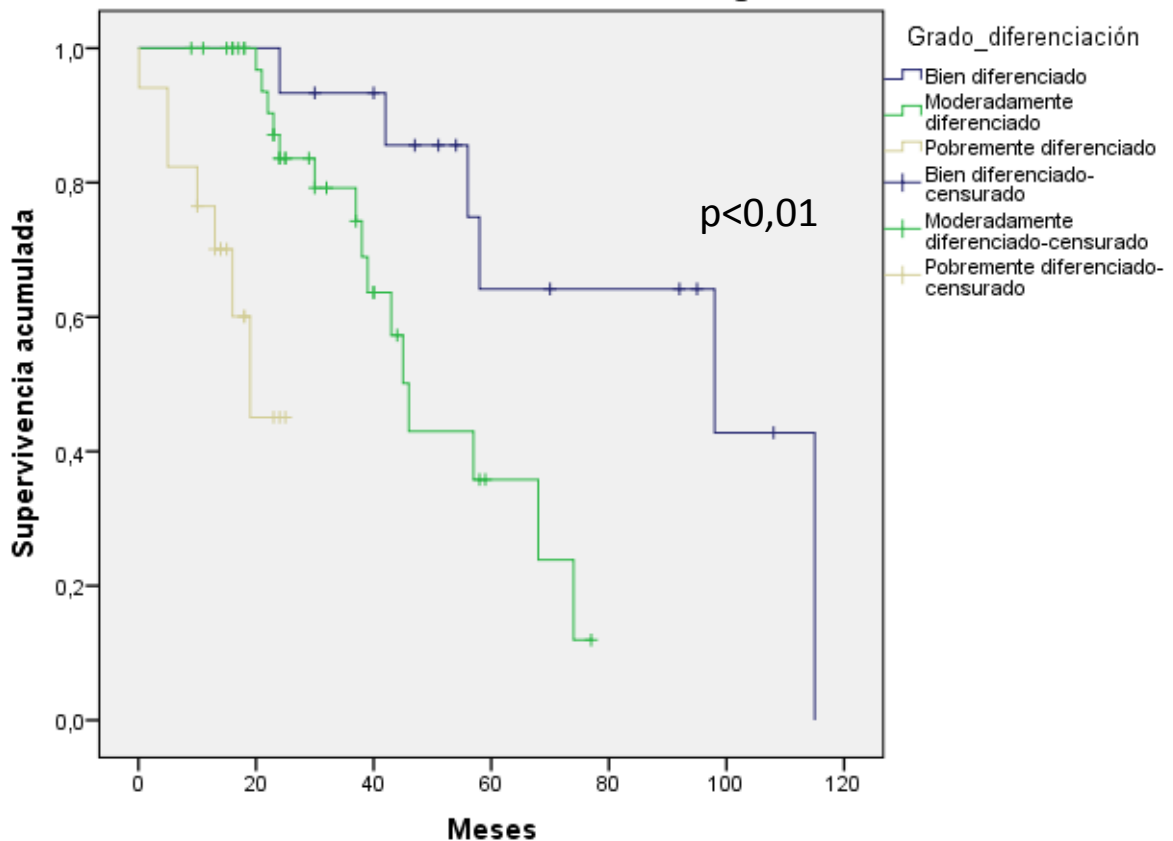
Para el subgrupo de pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 87,21 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 66,71 y 107,72 meses), una mediana de supervivencia de 98 meses y una supervivencia a los 5 años del 64%.

Para el subgrupo de pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 50,32 meses (Intervalo de

confianza al 95% entre 41,93 y 58,71 meses), una mediana de supervivencia de 46 meses y una supervivencia a los 5 años del 37%.

Para el subgrupo de pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una media estimada de supervivencia de 17,73 meses (Intervalo de confianza al 95% entre 2,13 y 13,57 meses) y una mediana de supervivencia de 19 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia entre los tres subgrupos (bien vs moderadamente, $p=0,013$ // bien vs pobremente, $p<0,01$ // moderadamente vs pobremente, $p>0,01$).

Supervivencia en grupo de mejor tratamiento multimodal dependiendo del grado de diferenciación histológica



6.2.11 Análisis de la morbimortalidad asociada a los mejores tratamientos multimodales disponibles en la actualidad

Para conocer la morbimortalidad asociada a los tratamientos multimodales anteriormente citados hemos realizado una comparativa entre ambos grupos dependiendo de las complicaciones grado III, IV (complicaciones que requirieron tratamientos invasivos) y V (muerte) según la clasificación de Clavien-Dindo.

En el grupo con metástasis por diseminación por vía sistémica tratados con cirugía resectiva de las metástasis se produjeron 13 complicaciones grado III (30,9%), 2 complicaciones grado IV (4,8%) y 1 complicación grado V (2,4%), mientras que en el grupo con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía de citorreducción y HIPEC se produjeron 9 complicaciones grado III (29,0%), 1 complicación grado IV (3,2%) y ninguna complicación grado V (0%).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados entre ambos grupos ($p=0,700$).

6.2.12 Análisis univariable de los indicadores pronósticos de este trabajo:

Hemos realizado un análisis univariable para relacionar cada una de las variables independientes de este trabajo con la supervivencia global. Para ello hemos utilizado la Regresión de Cox, con el algoritmo “introducir” del programa SPSS versión 20. Tras realizar dicho procedimiento con cada una de las variables de manera individual, esta es la tabla que recoge los resultados que obtuvieron significación estadística:

	Hazard ratio	Intervalo Confianza 95%	Significación p
Edad	1,03	1,014 – 1,048	<0,001
ASA	1,43	1,120 – 1,836	0,004
Nº intervenciones	0,67	0,534 – 0,840	0,001
N	1,38	1,061 – 1,787	0,016
Grado diferenciación	2,04	1,417 – 2,938	<0,001
Metacronismo	2,16	1,229 – 3,802	0,007
Volumen MTX	1,00	1,001 – 1,002	<0,001
Residuo tras CR	2,12	1,410 – 3,179	<0,001
Complicaciones	1,50	1,154 – 1,937	0,002

Tabla 7: Análisis univariable de los indicadores pronósticos de este trabajo

6.2.13 Análisis multivariable de los indicadores pronósticos de este trabajo:

Asimismo realizamos un análisis multivariable mediante la Regresión de Cox, con el algoritmo “introducir” del programa SPSS versión 20, introduciendo aquellas variables que obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el análisis univariable expuesto anteriormente. Esta es la tabla que recoge dichos resultados:

	Hazard ratio	Intervalo Confianza 95%	Significación p
Edad	1,00	0,970 – 1,035	0,920
ASA	1,24	0,779 – 1,988	0,361
N	1,45	0,997 – 2,117	0,052
Grado diferenciación	1,65	0,780 – 3,470	0,191
Complicaciones	1,73	1,275 – 2,337	<0,001
Nº intervenciones	0,58	0,407 – 0,830	0,003
Metacronismo	2,66	0,982 – 7,188	0,054
Volumen MTX	1,00	1,000 – 1,002	0,025

Tabla 8: Análisis multivariable de los indicadores pronósticos de este trabajo

7. LIMITACIONES DEL TRABAJO

El trabajo que aquí exponemos se ve afectado por las características inherentes a los estudios de cohortes con análisis de datos retrospectivo. Por un lado posee las ventajas de dicho tipo de estudios, tratándose de una buena herramienta para inferir causalidad ya que los diferentes tratamientos administrados preceden en el tiempo a los resultados que se pretenden medir, que en nuestro caso concreto son el pronóstico y la supervivencia.

Asimismo se trata de un estudio de elaboración más rápida que los estudios prospectivos, puesto que al iniciar el estudio ya disponemos de todos los datos que queremos obtener y analizar.

Sin embargo, por otro lado, tenemos las desventajas típicas de este tipo de estudios. Como inconveniente más relevante nos vemos expuestos a manejar información transcrita por terceros en el pasado, lo que en algunos casos hace dificultosa la obtención de los datos precisos que se necesitan conocer para cada paciente. Además de esto, no tenemos un control tan estrecho sobre la obtención meticulosa de estos datos si lo comparamos con la obtención de los mismos a través de formularios predefinidos, lo que sí sería posible en un estudio prospectivo.

Por otra parte, algunos protocolos diagnósticos y terapéuticos han sufrido una evolución durante los años que conforman el periodo de estudio, lo que hace que se pierda homogeneidad en este sentido.

Otro de los inconvenientes que hemos encontrado ha sido que en el seguimiento de algunos pacientes se ha detectado la aparición de carcinomatosis peritoneal añadida a las metástasis por diseminación por vía sistémica preexistentes en el paciente, o viceversa, aparición de metástasis por

diseminación por vía sistémica en pacientes que estaban en seguimiento por carcinomatosis peritoneal preexistente. En cualquiera de los dos casos este hecho ha supuesto que el paciente haya tenido que salir del estudio, lo que ha restado tamaño muestral a nuestro trabajo.

Esta limitación en cuanto al tamaño muestral ha sido más acusada en el grupo de carcinomatosis peritoneal, ya que se han excluido los casos de carcinomatosis peritoneal secundaria a tumores del apéndice vermiforme y porque muchos casos en el seguimiento desarrollaron metástasis por diseminación por vía sistémica.

En conjunto, podemos decir que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo que, pese a las limitaciones anteriormente apuntadas, nos sitúa en un nivel de evidencia IIb y un grado de recomendación B según la clasificación de la US Agency for Health Research and Quality (128).

8. DISCUSIÓN

El propósito de nuestro trabajo es abordar una de las situaciones más comprometidas dentro del cáncer colorrectal. Tratar de controlar una enfermedad que se ha diseminado más allá de su lugar de origen, utilizando para ello diferentes vías y mecanismos de escape al control tumoral que ejerce el organismo, constituye uno de los principales objetivos sobre el que se están volcando los esfuerzos científicos en pos de encontrar la manera de aumentar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

Con el paso del tiempo aquello que se consideraba inabordable desde un punto de vista curativo se ha ido convirtiendo en algo factible, seguro y con obtención de resultados satisfactorios. Dentro de los grandes avances que se han producido en este aspecto podríamos destacar sobre todos ellos la terapia multimodal para el manejo de la carcinomatosis peritoneal iniciada por el Profesor Paul H. Sugarbaker en los años 80, el cambio en los criterios de resecabilidad quirúrgica de las metástasis hepáticas, cada vez más ambiciosos, la creación de agentes biológicos dirigidos contra dianas moleculares y el desarrollo de nuevos fármacos quimioterápicos y sus diferentes combinaciones, lo que ha ido mejorando progresivamente los resultados oncológicos obtenidos.

Este es precisamente el escenario sobre el que se encuadra el trabajo que aquí presentamos. Tratamos con ello de romper ciertos paradigmas clásicos establecidos históricamente para la enfermedad metastásica de origen colorrectal ofreciendo una visión moderna en cuanto al manejo terapéutico de este tipo de enfermedad, e introduciendo nuevos elementos a tener en cuenta para determinar cuál va a ser su pronóstico.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, ANATÓMICAS Y BIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Dentro de los pacientes incluidos en nuestro trabajo existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la media de edad entre los dos grupos de estudio, siendo para el grupo de carcinomatosis peritoneal de 60,19 años y para el de metástasis por diseminación sistémica de 67,86 años ($p < 0,01$).

Este dato es fácilmente explicable por los criterios que se siguen a la hora de incluir pacientes dentro del programa de cirugía de citorreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica que tiene nuestro Hospital. Uno de dichos criterios, pese a no ser totalmente rígido puesto que siempre se valora cada caso de manera individualizada, es que el paciente por regla general no tenga una edad superior a 65 años porque se trata de una cirugía agresiva que requiere de una reserva biológica funcional para poder superar el intra y el postoperatorio con éxito y minimizar la morbimortalidad asociada al proceso.

A consecuencia de esto, es esperable que la edad media en el grupo de carcinomatosis peritoneal sea más de siete años inferior a la del grupo de metástasis por vía sistémica, puesto que en este último grupo no hay ningún criterio restrictivo en cuanto a la edad.

Por otra parte, existen diferencias entre las características de los tumores de uno y otro grupo. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución en cuanto a la T (nivel de invasividad del tumor) de la clasificación TNM, habiendo una predominancia manifiesta de los T4 en el grupo de carcinomatosis peritoneal (71,2%), frente a una distribución más balanceada de

T3 (57,9%) y T4 (34,1%) en el grupo de diseminación metastásica por vía sistémica.

Este hecho se puede explicar haciendo referencia al principal mecanismo de diseminación tumoral hacia el peritoneo como es la descamación tumoral espontánea o yatrógena según describen Lifante et al. en su trabajo sobre la historia natural de la carcinomatosis peritoneal de origen digestivo (129). Los tumores T4 al traspasar la capa serosa del intestino siguiendo su curso invasivo son más propensos a la descamación espontánea hacia el peritoneo y a la descamación debida a la manipulación por parte del cirujano al operar este tipo de tumores, lo que traería consigo la mayor facilidad para el desarrollo de implantes peritoneales.

Dentro de las características del tumor, otro dato a destacar es que también se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los tipos histológicos tumorales, observándose una mayor predominancia de los adenocarcinomas mucosecretorios (38,5%) en el grupo de carcinomatosis peritoneal con respecto al de metástasis por diseminación por vía sistémica (12,7%).

Este hecho podría explicarse sobre la base de que los tumores mucosecretorios de colon tienen un curso clínico y unas características biológicas distintas al adenocarcinoma común, siendo diagnosticados en un estadio más avanzado y respondiendo peor a la quimioterapia sistémica basada en Oxaliplatino y/o Irinotecan como bien describen Debunne y Ceelen en su revisión sistemática sobre la diferenciación mucinosa en cáncer colorrectal (130). Si a todo esto le sumamos que el material mucoide permite a las células tumorales un acceso

más fácil a la cavidad peritoneal, todo ello podría generar una mayor susceptibilidad de desarrollar carcinomatosis peritoneal sincrónica al diagnóstico del tumor (se diagnostican en estadios más avanzados) o metacrónica durante el seguimiento tras el tratamiento del mismo (responden peor a la quimioterapia sistémica).

Siguiendo con las características del tumor, también observamos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución del grado de diferenciación histológica, con mayor proporción de tumores pobremente diferenciados en el grupo de carcinomatosis peritoneal con respecto al de metástasis por diseminación por vía sistémica. Este dato será discutido más adelante y de manera individualizada dentro de un apartado posterior.

Finalmente, pasando a la comparación entre los tratamientos recibidos por ambos grupos de estudio, llama la atención una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución de los diferentes esquemas de tratamiento, haciéndose un mayor uso de la radioterapia en la neoadyuvancia dentro del grupo de metástasis por diseminación por vía sistémica frente al de carcinomatosis peritoneal, donde en todos los casos salvo en uno se utilizó la quimioterapia sistémica como terapia neoadyuvante.

Este dato es fácilmente explicable si se tienen en cuenta las estrategias del tratamiento locorregional del cáncer de recto. La radioterapia como neoadyuvancia se utiliza para el tratamiento del cáncer de recto medio y bajo, es decir, tumores en su mayoría situados en una región extraperitoneal. Si tenemos en cuenta la principal vía de diseminación de las células tumorales hacia el peritoneo (descamación celular desde la superficie tumoral), podemos

razonar que será mucho más frecuente la diseminación por vía sistémica de los tumores de recto medio y bajo (los que reciben radioterapia neoadyuvante), que en forma de carcinomatosis peritoneal y por tanto que haya una diferencia en cuanto a la administración de radioterapia neoadyuvante entre los dos grupos.

SUPERVIVENCIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA POR CÁNCER DE ORIGEN COLORRECTAL

La mediana de supervivencia del cáncer colorrectal estadio IV sin administración de ningún tratamiento se estima de manera aproximada en 5 a 6 meses (35, 131). El tratamiento administrado, para la mayoría de los pacientes, reporta beneficios en términos de paliación con la opción de curación restringida a aquellos pacientes con enfermedad quirúrgicamente resecable.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad ha evolucionado y han mejorado los resultados. Esto es debido a que los criterios de resecabilidad de las metástasis hepáticas han ido cambiando a lo largo de los años haciéndose cada vez más ambiciosos en cuanto a la cantidad de parénquima hepático susceptible de ser resecado y a que se han ido extendiendo los nuevos abordajes terapéuticos multimodales para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.

La supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tratamiento quimioterápico también ha ido mejorando desde una mediana de 14 meses administrando únicamente 5-FU y Leucovorin (132, 133) a más de 19 meses utilizando un esquema secuencial de combinaciones de citotóxicos (134, 135).

Y aún más, con las nuevas terapias dirigidas contra dianas biológicas se ha experimentado un aumento en la supervivencia hasta más allá de 24 meses en enfermedad metastásica (136, 137).

Antes de la llegada de las terapias combinadas el papel de la cirugía estaba limitado sólo a aquellos pacientes que de entrada presentaban criterios

anatómicos que hacían posible una resección completa con márgenes de seguridad adecuados.

Sin embargo, con las altas tasas de respuesta tumoral alcanzadas con la quimioterapia moderna, se ha producido un aumento en el espectro de pacientes potencialmente curables gracias a que se produce una “conversión a la resecabilidad” en una proporción de pacientes que inicialmente no cumplían esos criterios de resecabilidad y que tras el tratamiento quimioterápico sí los cumplen.

Kopetz et al (138) en una revisión sistemática analizan la mediana de supervivencia reportada por estudios fase III evolutivamente en el tiempo desde finales de los años 90, observándose un incremento notable de la misma con el transcurso de los años.

Asimismo las mejoras en la quimioterapia, el mayor índice de resecciones hepáticas y pulmonares y el tratamiento multimodal para pacientes con carcinomatosis peritoneal, han repercutido en la mejora de la supervivencia global, supervivencia media y supervivencia a 5 años según muestra el siguiente gráfico extraído de ese mismo estudio (Figura 17):

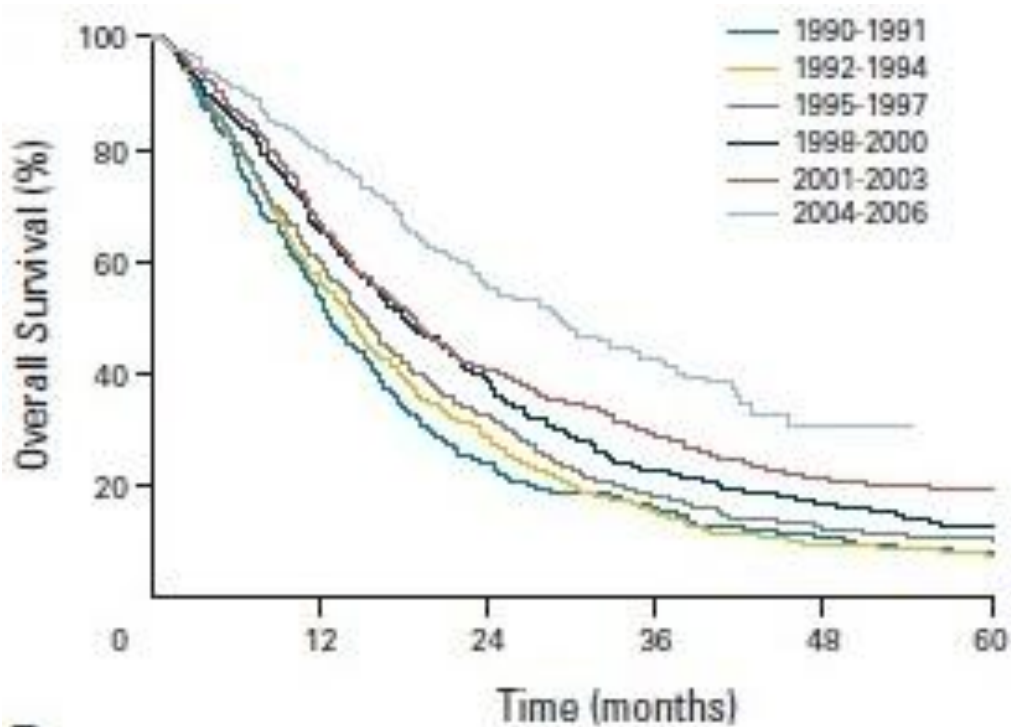


Figura 17: Supervivencia de pacientes tratados por cáncer colorrectal metastásico según periodos de estudio (138)

Nuestro trabajo analiza el periodo comprendido entre los años 2000 y 2013 en el servicio de Cirugía General III del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. La mediana de supervivencia obtenida fue de 27 meses, resultado que es similar al reportado por los estudios modernos de la segunda mitad de la década de los 2000, que mejoraron el rendimiento en términos oncológicos tras extenderse el uso de la quimioterapia basada en platinos a partir del 2004.

La supervivencia a 5 años en nuestro trabajo fue del 23%, superior al periodo 2001-2003 y ligeramente inferior al periodo 2004-2006 (que estaría entre un 30-35%) según los resultados obtenidos de este metaanálisis.

Los resultados de nuestro trabajo comprenden a todos los pacientes tratados entre 2000 y 2013 agrupados de manera global, sin hacer distinciones según los tratamientos administrados, por lo tanto son datos groseros que lo único que indican es el listón que va a servir de referencia al desgranar los siguientes resultados del estudio.

Sin embargo el hecho de que estos resultados estén en sintonía con los resultados que arroja la literatura científica a este respecto hace predecir casi con total seguridad que nos estemos moviendo dentro de los estándares del tratamiento oncológico para el cáncer colorrectal metastásico.

SUPERVIVENCIA EN LA DISEMINACIÓN METASTÁSICA POR VÍA SISTÉMICA

En nuestro trabajo hemos obtenido para el grupo de metástasis por diseminación por vía sistémica una mediana de supervivencia global de 24 meses y una supervivencia a los 5 años del 21%.

Además si analizamos cómo fueron tratados los pacientes de este grupo observamos que existieron diferencias en cuanto a la supervivencia dependiendo de si fueron sometidos a cirugía resectiva de las metástasis o no. En el subgrupo al que no se le realizó cirugía resectiva se obtuvo una mediana de supervivencia de 21 meses y una supervivencia a los 5 años del 15%, mientras que en el subgrupo al que sí se le realizó cirugía resectiva se obtuvo una mediana de supervivencia de 56 meses y una supervivencia a los 5 años del 41%, observándose diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos ($p < 0,01$).

El pronóstico de las metástasis por diseminación por vía sistémica del cáncer colorrectal ha mejorado en los últimos años. La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas está considerada como la única terapia curativa en ausencia de enfermedad extrahepática.

La supervivencia a cinco años ha mejorado desde la cifra de <8% utilizando quimioterapia paliativa, hasta los datos recogidos aplicando cirugía resectiva de las metástasis, que van desde las estimaciones más modestas que obtuvieron una supervivencia a 5 años del 25% de los pacientes (139), hasta otros estudios más recientes que han obtenido supervivencias a 5 años tan altas como el 58% de los pacientes (140).

Las metástasis hepáticas son resecables solamente en un 15% de los casos. El otro 85% de los pacientes no son candidatos a cirugía de entrada por diferentes motivos: localización de las metástasis, número, tamaño, parénquima hepático funcional residual insuficiente tras la resección quirúrgica o por tener enfermedad extrahepática concomitante. (18)

Por ello, la quimioterapia neoadyuvante cada vez está siendo más utilizada para tratar de disminuir el volumen de las metástasis (“downstaging”), lo que consigue que de un 10-40% adicional de los pacientes se conviertan en candidatos a resección quirúrgica tras este tratamiento (67).

Tras el tratamiento curativo del cáncer colorrectal aproximadamente un 10 % de los pacientes desarrollan metástasis pulmonares. La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares es el único tratamiento que consigue resultados óptimos respecto a la supervivencia a los 5 años.

La localización periférica de la mayoría de las metástasis pulmonares permite resecciones poco agresivas tipo tumorectomía o lobectomía como cirugía de elección, lo que conlleva una baja morbilidad. Sin embargo, únicamente el 10 % del total de las metástasis pulmonares se presentan como única forma de recidiva y pueden beneficiarse de dicha cirugía.

La media de supervivencia para pacientes intervenidos quirúrgicamente por metástasis pulmonares de cáncer colorrectal oscila entre los 19 y 41 meses y la supervivencia a los 5 años varía entre el 21 y el 56 %.

La quimioterapia como tratamiento único no logra buenos resultados a los 5 años de seguimiento. Sin embargo mejora la supervivencia con medias de 20-22 meses, por lo que es una buena opción para los casos de enfermedad no

quirúrgica en pacientes con situación basal aceptable. La evolución del paciente tratado exclusivamente de forma sintomática es mala con supervivencias en torno al año (141).

Podemos afirmar pues, que existe concordancia entre los datos recogidos en la literatura para metástasis por diseminación por vía sistémica y los obtenidos en nuestro trabajo en cuanto a la supervivencia para este grupo de pacientes.

SUPERVIVENCIA EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Se han publicado pocos estudios que describan la efectividad del tratamiento con quimioterapia sistémica en pacientes afectados por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Una explicación a esto sería que se trata de una enfermedad difícilmente identificable, mensurable y con una compleja evaluación de la respuesta al tratamiento quimioterápico utilizando las técnicas de diagnóstico por imagen disponibles hasta la actualidad, lo que hace que habitualmente no se cumplan los criterios de inclusión en ensayos clínicos (142).

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestro trabajo, en el grupo de carcinomatosis peritoneal se obtuvo una mediana de supervivencia global de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 38%.

Dentro del grupo de carcinomatosis peritoneal, analizando la supervivencia según el esquema de tratamiento que recibieron, observamos que en el subgrupo que no recibió HIPEC se obtuvo una mediana de supervivencia de 20 meses y una supervivencia a los 5 años del 24%, mientras que en el subgrupo que sí recibió HIPEC se obtuvo una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 53%, observándose diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos ($p=0,001$).

Los pocos estudios que describen la respuesta de esta enfermedad a la quimioterapia sistémica se centran en la administración de 5-fluorouracilo (5-FU) combinado con Leucovorin por vía sistémica y analizan los datos retrospectivamente. Los resultados en todos los casos muestran una pobre

respuesta a la quimioterapia sistémica y un mal pronóstico comparándolo con los resultados obtenidos en otras localizaciones metastásicas.

Un estudio francés prospectivo multicéntrico de 118 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal obtuvo una supervivencia media de 5,2 meses (143). En una serie más amplia con 392 pacientes Jayne et al. obtuvieron una supervivencia media de 7 meses (144). En el estudio realizado por Kohne et al. de 3825 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal tratados con terapias basadas en 5-FU por vía sistémica se obtuvo una supervivencia media de 7,7 meses (145).

Mejores resultados obtuvo el trabajo publicado por Boemendaal et al. de 50 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal aislada sin presentar otras metástasis por diseminación hematógena en otros órganos, los cuales fueron tratados con quimioterapia sistémica y cirugía paliativa. La supervivencia global media fue de 12.6 meses, con una supervivencia libre de enfermedad a los dos años del 18% (146).

A partir del año 2005 se ha hecho patente una considerable mejora en las cifras de supervivencia de pacientes con carcinomatosis peritoneal gracias a la introducción de nuevas líneas de quimioterapia basadas en platinos, como bien nos muestra este gráfico de un trabajo realizado por Klaver et al. (147) (Figura 18):

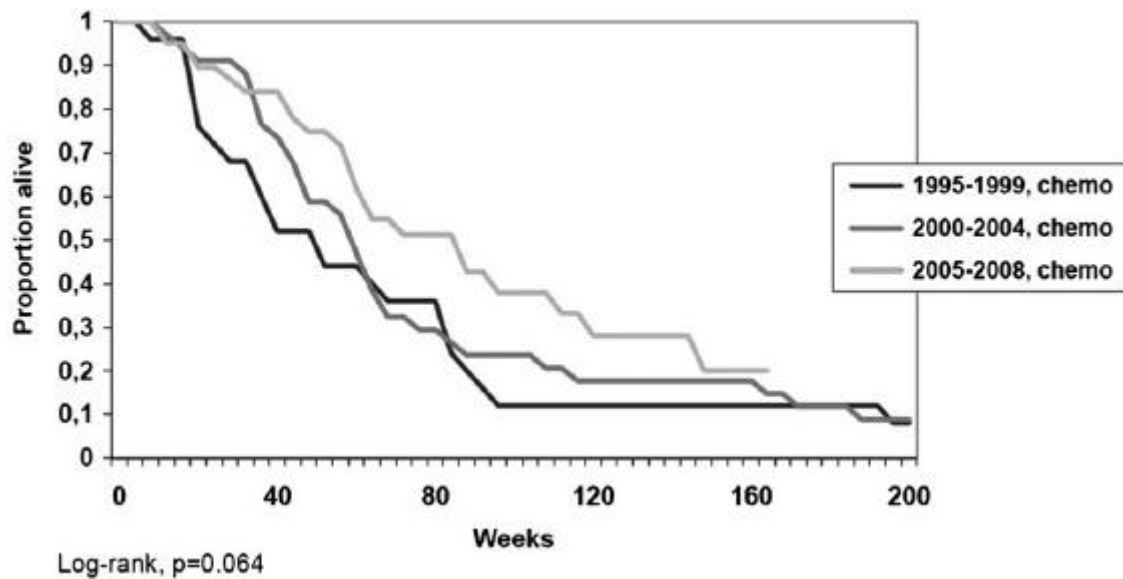


Figura 18: Supervivencia global de pacientes tratados con quimioterapia, de acuerdo al periodo de diagnóstico (147)

Algunos otros estudios se han propuesto describir el efecto de las combinaciones de nuevos quimioterápicos como el oxaliplatino y el Irinotecan en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Los resultados son controvertidos y requieren una interpretación cuidadosa. La mayoría de estos estudios fueron realizados para comparar el tratamiento quimioterápico sistémico con el tratamiento quirúrgico. Los sesgos de selección podrían jugar un papel importante puesto que solamente se eligieron pacientes que presentaban buenas condiciones generales, con enfermedad limitada al peritoneo y sin metástasis por diseminación sistémica concomitantes.

A pesar de todo ello, la supervivencia media de 23 meses que obtuvo el trabajo de Elias et al. utilizando quimioterápicos modernos es un dato a tener en cuenta ya que entierra la creencia de que la carcinomatosis peritoneal sea una enfermedad quimiorresistente (25).

La introducción de las terapias dirigidas contra dianas moleculares, incluyendo los anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente al factor de crecimiento epidérmico y al factor de crecimiento del endotelio vascular, ha producido mejoras en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo pocos estudios han evaluado el efecto de estos agentes en el caso específico de la carcinomatosis peritoneal.

En el estudio retrospectivo de Klaver et al. se logró una supervivencia media de 22.4 meses añadiendo terapias dirigidas contra dianas moleculares a una primera línea de quimioterapia en pacientes con carcinomatosis peritoneal (147).

A pesar de todos estos progresos, hoy en día la presencia de carcinomatosis peritoneal en pacientes con cáncer colorrectal metastásico reduce de manera global la supervivencia en un 30% y solamente un 4% de los pacientes tratados con quimioterapia sistémica están vivos a los 5 años del seguimiento.

Desde que en 1980 Spratt describiera por primera vez la cirugía citorreductora combinada con la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para el tratamiento del pseudomixoma peritoneal (148) y siguiendo con los trabajos del profesor Paul H. Sugarbaker extendiendo la técnica a la enfermedad peritoneal maligna de los demás orígenes, en estos últimos 30 años las publicaciones en la literatura científica acerca de la citorreducción y HIPEC se han multiplicado de manera exponencial.

Sin embargo, pese al gran número de trabajos publicados a este respecto el único estudio aleatorizado hasta la fecha fue el realizado por Verwaal et al. Los autores de este estudio demostraron un incremento significativo en la

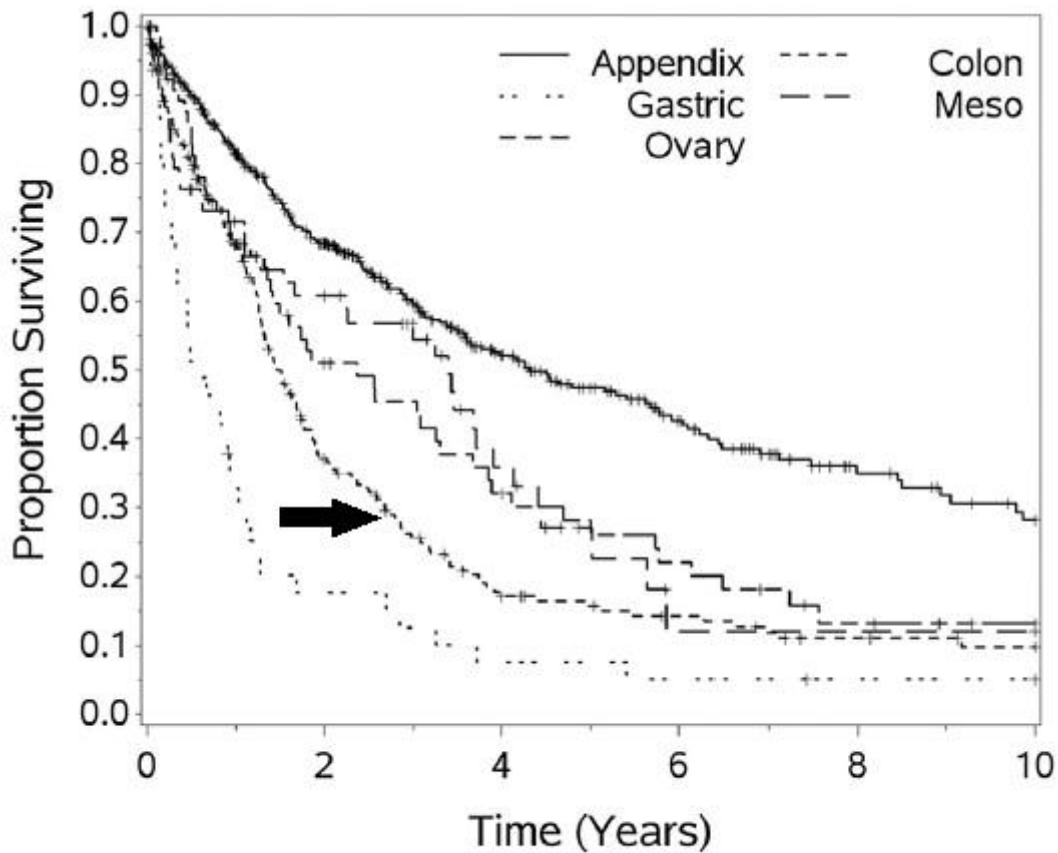
supervivencia global en pacientes tratados con citorreducción y HIPEC y quimioterapia sistémica adyuvante con 5-FU y Leucovorin, comparado con otro grupo en el que se utilizó el mismo esquema de quimioterapia sistémica con o sin cirugía paliativa. Los autores reunieron 105 pacientes entre 1998 y 2001 obteniendo una supervivencia media de 22 meses en el grupo de HIPEC frente a los 12.6 meses en el grupo de quimioterapia standard ($p=0,031$) (149). El seguimiento a los 8 años de este mismo estudio confirma que la citorreducción y HIPEC aumenta de manera estadísticamente significativa la supervivencia en estos pacientes (111).

Muchos otros estudios sin aleatorización han sido publicados. Uno de los que mejores resultados obtuvo fue el realizado por Elias et al, el cual comparaba 49 pacientes tratados con citorreducción y HIPEC con 49 pacientes tratados con quimioterapia sistémica, obteniendo una supervivencia media de 62,7 meses para el primer grupo frente a los 23,9 meses para el segundo ($p<0,05$) (25).

Chua et al. realizaron un metaanálisis que sumando los pacientes de los 9 estudios individuales reunía a 663 pacientes afectados por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal y tratados con citorreducción completa y HIPEC. La supervivencia media global fue de 33 meses, con una supervivencia a los 3 años del 50% y a los 5 años del 43% (150).

La mayor serie mundial de pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía de citorreducción y HIPEC recogida por un solo centro hospitalario fue la publicada en 2014 por Levine et al. (151), en la que se estudian 1000 pacientes afectados por enfermedad peritoneal maligna de todos los orígenes, 248 de los cuales tenían carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Este

es el gráfico de supervivencia según los diferentes orígenes del tumor primario que se muestra en dicho trabajo (Figura 19):



Overall survival by primary tumor site, differences significant ($p < 0.0001$).

Figura 19: Supervivencia global por situación del tumor primario, diferencias significativas ($p < 0,0001$) (151)

La curva correspondiente al origen colorrectal está señalada con una flecha de color negro. La supervivencia a los 5 años para dicho grupo de pacientes se sitúa en un 18% en el caso de este trabajo en el cual todos los pacientes han sido sometidos a cirugía de citorreducción con HIPEC.

Las mayores críticas a este abordaje terapéutico combinado para la carcinomatosis peritoneal vienen de la imposibilidad para evaluar efectos independientes asociados a la citorreducción y a la HIPEC, la heterogenicidad de los pacientes tratados con múltiples líneas diferentes de quimioterapia y la ausencia de un ensayo clínico bien diseñado en fase III (152).

Por tanto podemos afirmar que en nuestro trabajo se obtuvieron unos resultados de supervivencia altamente satisfactorios para el grupo de carcinomatosis peritoneal analizando éste de manera global, lo que se puede justificar gracias a que nuestro Hospital es un centro de referencia para el tratamiento multimodal de la carcinomatosis peritoneal y por lo tanto la mayoría de esos pacientes recibieron un tratamiento integral con intención de alargar su supervivencia y no un tratamiento meramente paliativo. Para conseguir estos resultados se recurrió a todo el armamento terapéutico disponible dependiendo del momento cronológico en el que fueron tratados, desde quimioterapia sistémica, cirugía de citorreducción de los implantes peritoneales, pasando por cirugía de citorreducción con HIPEC, hasta las más novedosas moléculas biológicas dirigidas contra dianas terapéuticas.

Fijándonos más concretamente en lo que respecta a los pacientes tratados mediante cirugía de citorreducción con HIPEC, los resultados de nuestro trabajo son superiores a los obtenidos en el metaanálisis de Chua et al. y ligeramente inferiores a los obtenidos en el trabajo de Elías et al.

ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE AMBAS FORMAS DE DISEMINACIÓN METASTÁSICA

Sólo existe un trabajo publicado en la literatura hasta la fecha que compare la cirugía combinada con quimioterapia sistémica en estas dos formas de diseminación metastásica del cáncer colorrectal. Se trata del estudio retrospectivo publicado en 2013 por Ishida et al. (153), en el cual se realiza un análisis de supervivencia comparando un grupo con pacientes estadio IV-A según la clasificación TNM con otros 3 subgrupos dentro del estadio IV-B; un primer subgrupo (grupo PC-I) con pacientes con carcinomatosis peritoneal aislada, un segundo subgrupo (grupo PC-II) con pacientes con carcinomatosis peritoneal y metástasis por diseminación sistémica en una sola localización (hígado, pulmón o ganglios linfáticos que no son loco-regionales) y un tercer subgrupo (grupo NPC) con pacientes que sólo presentaban metástasis por diseminación sistémica pero en 2 o más localizaciones.

La supervivencia global en el estadio IV-A fue significativamente mejor que para el estadio IV-B ($p=0,01$). Sin embargo, un análisis de supervivencia más pormenorizado demostró una media de supervivencia global de 31,8 meses para estadio IV-A, de 37,6 meses para el grupo PC-I, de 14,4 meses para el grupo PC-II y de 17,8 meses para el grupo NPC, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,01$). (Figura 20):

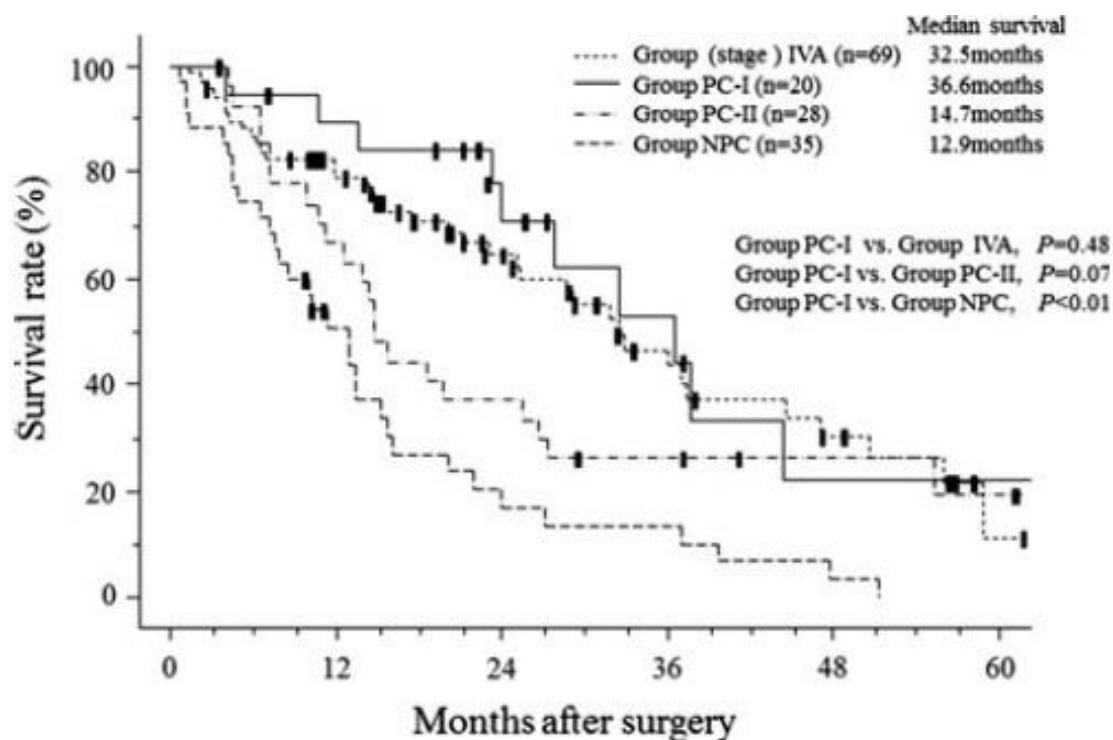


Figura 20: Supervivencia según los diferentes subgrupos de estudio (153)

Más aún, al comparar la supervivencia global del grupo PC-I con la del estadio IV-A no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,48$), por lo tanto los autores concluyen que en la era de la quimioterapia moderna basada en oxaliplatino para el tratamiento del cáncer colorrectal estadio IV habría que hacer una revisión de la clasificación TNM con vistas a la posibilidad de incluir a la carcinomatosis peritoneal aislada dentro del estadio IV-A, puesto que su pronóstico es similar a aquellos pacientes que presentan metástasis por diseminación sistémica en una sola localización según muestra el trabajo que ellos han realizado.

Hay que mencionar que en este trabajo se realizó cirugía de citorreducción de los implantes peritoneales pero en ninguno de los pacientes se utilizó la terapia

combinada de citorreducción y HIPEC, dado que no es un tratamiento disponible en el centro en el que se realizó este estudio. Probablemente si se hubiese podido aplicar esta terapia en pacientes seleccionados que cumplieren criterios para ello, la supervivencia dentro del grupo de carcinomatosis peritoneal aislada hubiese sido incluso mejor.

Dentro de nuestro trabajo, el análisis de supervivencia global entre los pacientes que recibieron el tratamiento óptimo obtuvo los siguientes resultados: en el grupo de citorreducción y HIPEC se obtuvo una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 53%, mientras que para el grupo de resección quirúrgica de las metástasis viscerales se obtuvo una mediana de supervivencia de 30 meses y una supervivencia a los 5 años del 39%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los dos grupos ($p=0,216$). Así pues, en nuestro trabajo obtenemos unos resultados similares y podríamos llegar por tanto a las mismas conclusiones que en el publicado por Ishida et al.

CONCEPTO DE CARGA TUMORAL METASTÁSICA ASOCIADA AL TUMOR PRIMARIO

Actualmente no existen criterios uniformes que definan el concepto de “carga tumoral metastásica” y que sean utilizados de una manera homogénea por los diferentes grupos que se dedican a la oncología. La estrategia para convertir esa carga metastásica en un concepto mensurable varía dependiendo de los diferentes grupos de trabajo.

Una de las herramientas de medida en el caso de las metástasis hepáticas es lo que se conoce en inglés como “Volume of hepatic replacement” que sería el porcentaje de volumen de parénquima hepático que ha sido reemplazado por tumor medido escanográficamente (porcentaje de volumen). Esta herramienta ha sido utilizada por algunos grupos científicos al estudiar los factores pronósticos a tener en cuenta para las resecciones quirúrgicas paliativas en el cáncer colorrectal estadio IV (154, 155, 156). Otros grupos contabilizan ese volumen de las metástasis hepáticas calculando el volumen de una esfera con la fórmula $\frac{4}{3}\pi R^3$ (157, 158, 159) como sería el caso de nuestro trabajo (volumen en mililitros o centímetros cúbicos).

Dentro de la carcinomatosis peritoneal sí que hay más uniformidad a la hora de medir esa cantidad de carga tumoral que suponen los implantes peritoneales mediante el “Peritoneal Carcinomatosis Index” o PCI (10), parámetro utilizado por la mayoría de grupos de trabajo que se dedican al tratamiento multimodal de la enfermedad peritoneal maligna y, por supuesto, también utilizado por nosotros en nuestro trabajo.

En definitiva, se han ideado diferentes modos de medir esa carga tumoral metastásica con objeto de disponer de un parámetro con valor pronóstico. El volumen metastásico y el PCI se van a correlacionar con la supervivencia como veremos a continuación.

VALOR PRONÓSTICO DEL VOLUMEN METASTÁSICO TUMORAL EN LAS METÁSTASIS POR DISEMINACIÓN POR VÍA SISTÉMICA

Existen muy pocos estudios en fase clínica publicados en la actualidad que utilicen este concepto de volumen medido en unidades del sistema métrico (mililitros o centímetros cúbicos). Casi todo lo que hay publicado a este respecto son estudios pre-clínicos utilizando diferentes especies animales.

En nuestro trabajo dividimos a los pacientes que presentaban metástasis por diseminación por vía sistémica en tres subgrupos según el volumen metastásico calculado por la fórmula del volumen de una esfera y medido en mililitros. En el subgrupo de volumen <65 mL se obtuvo una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 47%, en el subgrupo de volumen entre 65 mL y 524 mL se obtuvo una mediana de supervivencia de 22 meses y una supervivencia a los 5 años del 5% y en el subgrupo de volumen >524 mL se obtuvo una mediana de supervivencia de 12 meses, sin que hubiese ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar al subgrupo de volumen <65 mL con los otros dos subgrupos ($p < 0,01$ en ambos casos), pero no entre los subgrupos de volumen 65-524 mL y volumen >524 mL al compararlos entre sí ($p = 0,06$), aunque sí se observó una fuerte tendencia hacia la significación estadística.

Uno de los estudios clínicos que utilizan este concepto volumétrico es el publicado por Burke et al. (160) en el cual se propusieron medir el límite de seguridad para una técnica de canulación hepática para administración de

quimioterapia regional, concluyendo que la técnica resultaba segura para metástasis con un volumen inferior a 1000 mL calculado mediante la fórmula del volumen de una esfera.

Otro estudio clínico, en esta ocasión para evaluar una técnica de radioterapia estereotáxica ablativa de metástasis hepáticas guiada por imagen, fue el publicado por Boda-Heggemann et al. (161) en el cual se observa una tendencia hacia la significación estadística en cuanto a progresión tumoral local tras el tratamiento con esta técnica para lesiones por encima de 67 centímetros cúbicos de volumen medido mediante la fórmula del volumen de una esfera.

De lo expuesto anteriormente podemos inferir que el volumen metastásico tumoral medido de esta manera representa un buen indicador pronóstico para predecir la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal estadio IV que presentan metástasis por diseminación por vía sistémica.

VALOR PRONÓSTICO DEL PCI EN LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

El tratamiento de la carcinomatosis peritoneal mediante cirugía de citorreducción combinada con HIPEC ha conducido a la búsqueda de indicadores pronósticos cuantitativos que sirvan como referencia para tratar de identificar a los pacientes idóneos que sean candidatos a recibir este tipo de terapia con vistas a maximizar los beneficios y minimizar la morbimortalidad asociada al proceso.

Las características que deben cumplir estos indicadores son que sean medibles de manera cuantitativa, que sean reproducibles por otros grupos de trabajo, que tengan la capacidad de predecir la supervivencia y que puedan evaluar la morbilidad y mortalidad. El indicador más utilizado en la actualidad por la mayoría de los grupos que se dedican al tratamiento de la carcinomatosis peritoneal es el PCI.

En nuestro trabajo tomamos como límite inferior un PCI menor 10 y como límite superior un PCI mayor de 19. En el subgrupo con $PCI < 10$ se obtuvo una mediana de supervivencia de 53 meses y una supervivencia a los 5 años del 40%. En el subgrupo con $PCI < 10$ se obtuvo una media estimada de supervivencia de 53,43 meses, una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 48%, en el subgrupo con PCI entre 10 y 19 se obtuvo una media estimada de supervivencia de 41,77 meses, una mediana de supervivencia de 42 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento que alcanzase los 5 años y en el subgrupo de $PCI > 19$ se obtuvo una media estimada de supervivencia de 34,05, una mediana de supervivencia de 37 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre ninguno de los tres subgrupos (PCI<10 vs PCI 10-19, $p=0,657$ // PCI<10 vs PCI>19, $p=0,497$ // PCI 10-19 vs PCI>19, $p=0,612$).

Recientemente ha aparecido un nuevo indicador llamado “Peritoneal Surface Disease Severity score”, más conocido por sus siglas PSDS, descrito por primera vez por Pelt et al. (162) en 2009 para pacientes afectados por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. El PSDS fue desarrollado para estadiar pacientes al momento del diagnóstico de la carcinomatosis para intentar minimizar el sobretratamiento de aquellos pacientes que no se vayan a beneficiar del tratamiento multimodal de la carcinomatosis peritoneal por tener un mal pronóstico (163).

El PSDS pese a ser un indicador pronóstico no tan extendido en la actualidad como lo es el PCI, ha demostrado una fuerte correlación con la supervivencia como bien describen Chua et al. (164) y Esquivel et al. (163) en sendos trabajos en los se concluye que en los pacientes afectados por carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal tratados con cirugía de citorreducción y HIPEC, el PSDS ha demostrado ser un importante indicador pronóstico y que incluso con una citorreducción completa y HIPEC, los pacientes con PSDS-IV no se benefician del tratamiento.

Volviendo al PCI por ser el indicador pronóstico más extendido en la actualidad y por ser uno de los objetos de nuestro trabajo, vamos a revisar lo que se ha publicado hasta ahora en la literatura. En 1995 Sugarbaker y Jablonski publicaron que el PCI era una buena herramienta de evaluación en

carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal pero no para los tumores mucinosos apendiculares (165). En 2001 Elias et al. obtuvieron una supervivencia más favorable en aquellos pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal que tenían un PCI por debajo de 16 (166). En una serie mucho más grande de pacientes Sugarbaker y Chang analizaron la supervivencia en relación al PCI. Para pacientes que presentaban carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, la supervivencia a los 5 años fue del 50% para pacientes con PCI inferior a 10, del 20% para pacientes con PCI comprendido entre 10 y 20 y del 0% para pacientes con PCI mayor de 20, como se puede observar en la siguiente gráfica (167) (Figura 21):

**PERITONEAL CARCINOMATOSIS FROM COLON MALIGNANCY
SURVIVAL BY PERITONEAL CANCER INDEX**

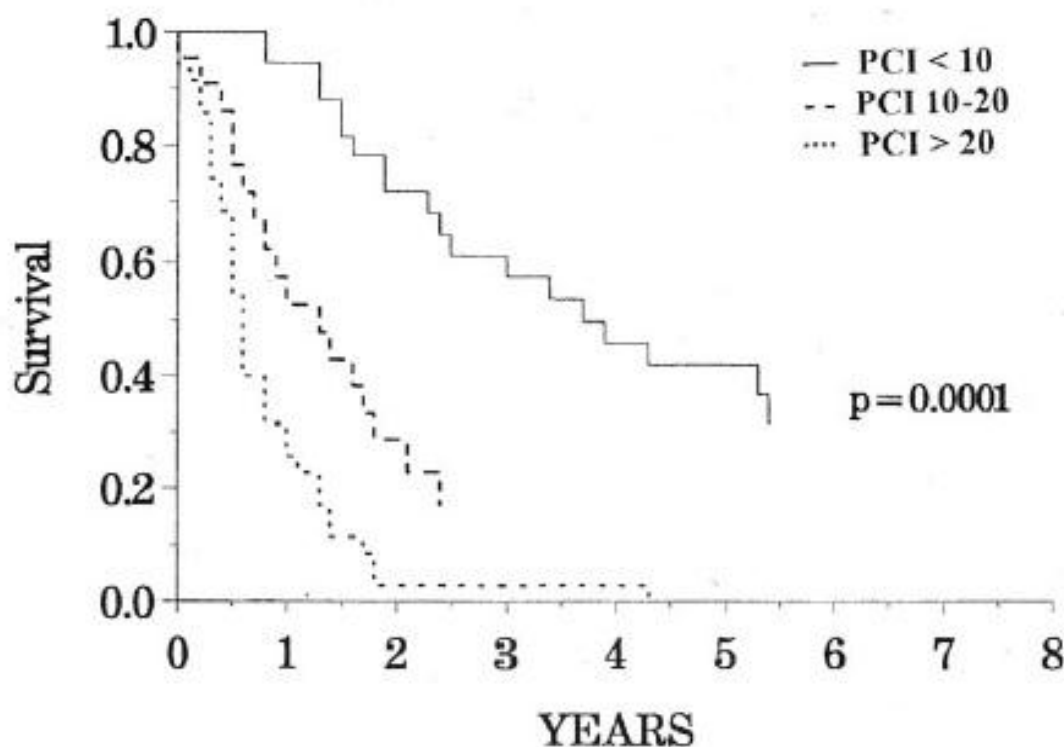


Figura 21: Supervivencia según subgrupos de PCI (167)

El PCI no es solamente un buen indicador pronóstico sino que también serviría como parámetro a la hora de tomar la decisión de realizar una cirugía en pacientes con recidiva o progresión de la carcinomatosis peritoneal, ya que sirve para estimar el volumen de carcinomatosis de manera secuencial en el tiempo y también es un buen indicador de la posibilidad para alcanzar una citorreducción completa (124).

Este indicador cuantitativo para pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal establece que los pacientes con un PCI mayor de 20 tendrían una contraindicación relativa para la realización de una cirugía electiva de citorreducción, ya que la mediana de supervivencia en estos pacientes es aproximadamente igual de baja con la cirugía que con el tratamiento paliativo. En pacientes con PCI mayor de 20 la cirugía con carácter paliativo solo estaría indicada en los casos en los que se intente aliviar síntomas o prevenir síntomas que puedan ocurrir en el futuro cercano.

Otro de los factores a tener en cuenta en cuanto al manejo del PCI serían los casos con PCI bajo pero en presencia de enfermedad invasiva en un lugar anatómico comprometido, como por ejemplo la presencia de implantes invasivos en el hilio hepático. En esos casos incluso aunque el PCI total sea bajo lo más probable es que no se pueda alcanzar una citorreducción completa, por lo que estos pacientes se deberían categorizar de igual manera que si tuvieran enfermedad por diseminación sistémica en el pulmón o en el hueso (125).

El que no se cumplan los resultados que cabría esperar a priori en el caso de nuestro trabajo, al no alcanzarse la significación estadística al comparar los

subgrupos, se podría explicar por el bajo número de pacientes afectados por carcinomatosis peritoneal que estamos analizando (52 pacientes). Muy probablemente si se aumentase el número de pacientes con carcinomatosis peritoneal sí que se llegaría a alcanzar esa diferencia estadísticamente significativa.

VALOR PRONÓSTICO DE LA CARGA TUMORAL EN EL CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO IV

Hasta la fecha no tenemos conocimiento de ningún trabajo que haya tomado como parámetro la carga tumoral entendida como volumen metastásico y PCI para establecer un indicador pronóstico en el cáncer colorrectal estadio IV.

Creemos que se trata de un buen indicador pronóstico por los resultados de supervivencia obtenidos en nuestro trabajo en relación al nivel de carga. Para ello dividimos a todos los pacientes con cáncer colorrectal estadio IV de la población en tres subgrupos según el nivel de carga tumoral metastásica (baja, intermedia y alta) dependiendo del volumen metastásico o del PCI que presentaban, como ya explicamos anteriormente.

Analizando los resultados de supervivencia de manera global se obtuvo para el subgrupo de baja carga tumoral una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 44%, para el subgrupo de carga tumoral intermedia, una mediana de supervivencia de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 14% y para el subgrupo de alta carga tumoral, una mediana de supervivencia de 20 meses sin que hubiera ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados de supervivencia al comparar el grupo de baja carga con el de carga intermedia ($p=0,002$), al comparar el grupo de baja carga con el de alta carga ($p<0,01$), pero no al comparar el grupo de carga intermedia con el de alta carga ($p=0,09$).

Pero además del análisis global según carga tumoral, realizamos un análisis dependiendo de la vía de diseminación tumoral con vistas a comprobar si existía alguna diferencia dependiendo de si ese subgrupo de carga pertenecía a diseminación por vía sistémica o a carcinomatosis peritoneal.

Para el subgrupo de baja carga tumoral, para pacientes con carcinomatosis peritoneal y PCI<10, se obtuvo una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 41%. Para pacientes con diseminación metastásica por vía sistémica y volumen de metástasis menor de 65 mL, se obtuvo una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 45%. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,945$).

Para el subgrupo de carga tumoral intermedia, para pacientes con carcinomatosis peritoneal y PCI entre 10 y 19, se obtuvo una mediana de supervivencia de 53 meses y una supervivencia a los 5 años del 43%. Para pacientes con diseminación metastásica por vía sistémica y volumen de metástasis entre 65 mL y 524 mL, se obtuvo una mediana de supervivencia de 23 meses y una supervivencia a los 5 años del 4%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p<0,01$).

Para el subgrupo de alta carga tumoral, para pacientes con carcinomatosis peritoneal y PCI>19, se obtuvo una mediana de supervivencia de 37 meses. No hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Para pacientes con diseminación metastásica por vía sistémica y volumen de metástasis mayor de 524 mL, se obtuvo una mediana de supervivencia de 12 meses. No

hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0,028$).

De los datos expuestos anteriormente podemos inferir que el nivel de carga tumoral sería un buen indicador pronóstico para el cáncer colorrectal estadio IV puesto que se correlaciona de manera directa con la supervivencia en este tipo de pacientes, pero habría que tener en cuenta que esta carga tumoral tiene un peso específico que afecta de manera diferente a los pacientes que presentan metástasis por diseminación sistémica y a aquellos que presentan carcinomatosis peritoneal cuando nos movemos en niveles intermedios y altos de carga, con un pronóstico más favorable en el caso de la carcinomatosis peritoneal.

VALOR PRONÓSTICO DEL GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA EN EL CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO IV

En la clasificación TNM se establecen 4 estadios con valor pronóstico para el cáncer colorrectal. Estos estadios vienen definidos según la profundidad de invasión del tumor en las diferentes capas histológicas del tubo digestivo (T), la afectación metastásica tumoral en ganglios linfáticos (N) y la afectación metastásica tumoral por vía sistémica en otros órganos o mediante carcinomatosis peritoneal (M). Dependiendo de las diferentes combinaciones entre estos tres parámetros se establecen los estadios pronósticos de I a IV.

Sin embargo, el grado de diferenciación histológica del tumor no está incluido dentro de esos parámetros que definen los estadios pronósticos. Dado que se trata de una característica histopatológica que independientemente de los parámetros del TNM pudiera tener un valor pronóstico, se han realizado estudios para tratar de comprobar si existe correlación entre el grado de diferenciación y la supervivencia en este tipo de pacientes.

En nuestro trabajo hemos realizado un análisis de supervivencia según el grado de diferenciación histológica tumoral. Lo hemos enfocado desde 3 perspectivas diferentes con el fin de saber si este factor pronóstico influye de igual o de diferente manera dependiendo de la forma de diseminación metastásica (metástasis por vía sistémica o carcinomatosis peritoneal). Primero realizamos un análisis global de toda la población, después un análisis por subgrupos histológicos y por último un análisis por vía de diseminación.

1) En el análisis global de toda la población del estudio, sin tener en cuenta la vía de diseminación, para los pacientes con tumores bien diferenciados se

obtuvo una mediana de supervivencia de 67 meses y una supervivencia a los 5 años del 56%, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 27 meses y una supervivencia a los 5 años del 27% y para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 19 meses, sin que hubiera ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los casos comparando por parejas entre los tres subgrupos (bien diferenciado vs moderadamente diferenciado $p=0,046$, bien diferenciado vs pobremente diferenciado $p<0,01$, moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado $p<0,01$).

2) En el análisis por subgrupos histológicos (3 subgrupos: bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados), estudiamos la supervivencia dependiendo de la vía de diseminación metastásica.

2.1) Para los pacientes con tumores bien diferenciados, para los que presentaban carcinomatosis peritoneal se obtuvo una mediana de supervivencia de 93 meses y una supervivencia a los 5 años del 58%, mientras que para los que presentaban metástasis por diseminación sistémica se obtuvo una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 49%. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos subgrupos ($p=0,585$).

2.2) Para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados, para los que presentaban carcinomatosis peritoneal se obtuvo una mediana de supervivencia de 37 meses y una supervivencia a los 5 años del 20%, mientras que para los que presentaban metástasis por diseminación sistémica se obtuvo

una mediana de supervivencia de 26 meses y una supervivencia a los 5 años del 25%. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos subgrupos ($p=0,190$).

2.3) Para los pacientes con tumores pobremente diferenciados, para los que presentaban carcinomatosis peritoneal se obtuvo una mediana de supervivencia de 27 meses, mientras que para los que presentaban metástasis por diseminación sistémica se obtuvo una mediana de supervivencia de 10 meses. En ninguno de los dos subgrupos hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos subgrupos ($p=0,115$).

3) En el análisis por vía de diseminación metastásica, analizamos la supervivencia de los pacientes con metástasis por vía sistémica y el de los pacientes con carcinomatosis peritoneal, dependiendo del grado de diferenciación histológica tumoral.

3.1) Para el grupo de pacientes con carcinomatosis peritoneal, para los que presentaban tumores bien diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 93 meses y una supervivencia a los 5 años del 58%, mientras que para los que presentaban tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 37 meses y una supervivencia a los 5 años del 20% y para los que presentaban tumores pobremente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 27 meses y no hubo ningún paciente de este subgrupo cuyo seguimiento alcanzase los 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en todos los casos comparando por parejas entre los tres subgrupos (bien diferenciado vs

moderadamente diferenciado $p=0,035$, bien diferenciado vs pobremente diferenciado $p=0,023$, moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado $p=0,035$).

3.2) Para el grupo de pacientes con metástasis por diseminación sistémica, para los que presentaban tumores bien diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 54 meses y una supervivencia a los 5 años del 50%, mientras que para los que presentaban tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 26 meses y una supervivencia a los 5 años del 24% y para los que presentaban tumores pobremente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 10 meses y no hubo ningún paciente de este subgrupo que alcanzase un seguimiento de 5 años. Se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al subgrupo de tumores pobremente diferenciados comparándolo con los otros dos subgrupos (bien diferenciado vs pobremente diferenciado $p=0,059$, moderadamente diferenciado vs pobremente diferenciado $p<0,01$), pero no entre el grupo de tumores bien diferenciados y los moderadamente diferenciados ($p=0,594$).

Oñate-Ocaña et al. (168) realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de 124 pacientes con ganglios linfáticos negativos y resección completa del tumor con objeto de definir variables con valor pronóstico que marcaran un potencial beneficio para la quimioterapia adyuvante en estos pacientes en los que según la clasificación TNM no tendrían criterios para recibirla.

El grado de diferenciación histológica del tumor se correlacionó con la supervivencia en estos pacientes tras el análisis univariable, con resultados

estadísticamente significativos ($p=0,022$). He aquí las curvas de supervivencia de este estudio según el grado de diferenciación tumoral (Figura 22):

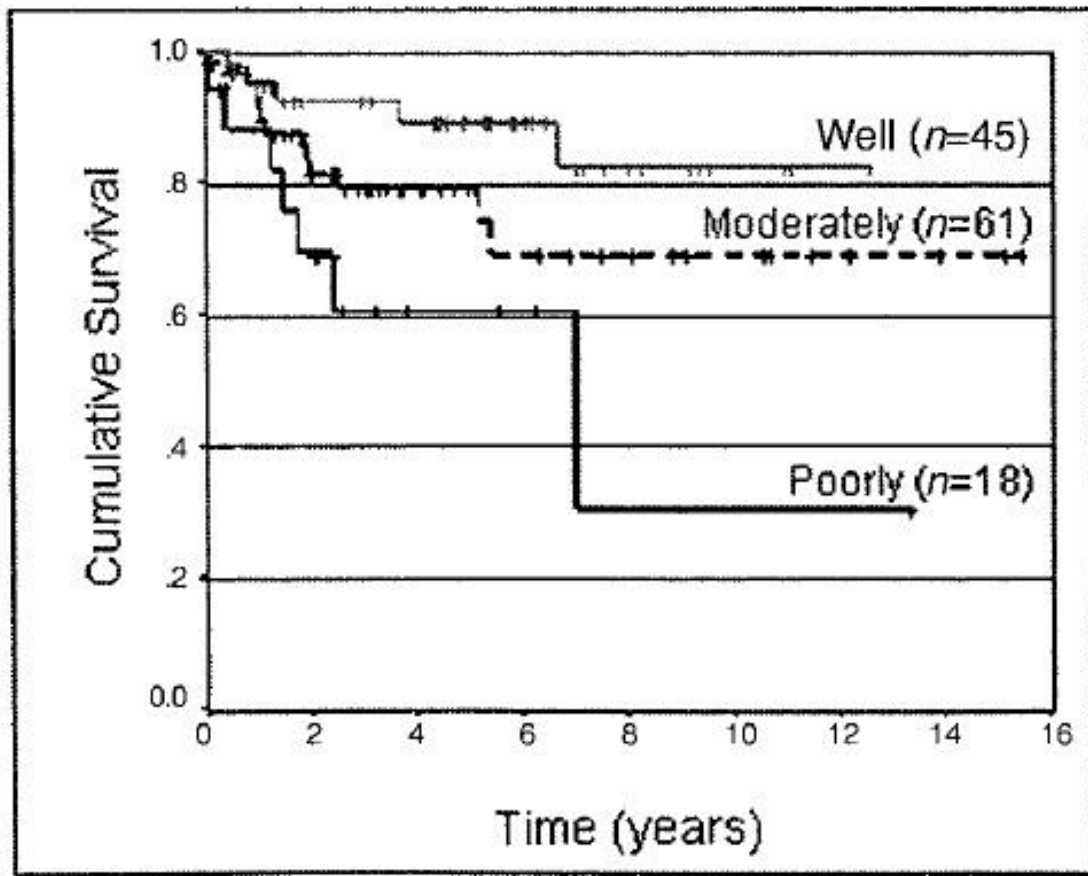


Figura 22: Supervivencia global según el grado de diferenciación histológica (168)

En un estudio realizado por Derwinger en 2008 (169) en el que se analizaba la afectación ganglionar en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV, la tasa de afectación linfática (ganglios histopatológicamente afectados divididos entre número de ganglios resecados) y el grado de diferenciación histológica tumoral se revelaron como variables independientes relacionadas con la supervivencia en este tipo de pacientes, con resultados estadísticamente significativos.

Este mismo autor en 2010 realizó otro estudio retrospectivo con 1239 pacientes sometidos a cirugía por cáncer colorrectal con el propósito de analizar la importancia del grado de diferenciación histológica tumoral para la estadificación del cáncer colorrectal y la relación que guarda este factor pronóstico con la clasificación TNM y sus estadios pronósticos (170). Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación histológica con los estadios pronósticos del TNM de manera global. Además también existía esta correlación estadísticamente significativa del grado de diferenciación histológica con la profundidad de invasión del tumor (T) y con el riesgo de tener metástasis ganglionares (N).

En un estudio retrospectivo en el que se analizaba la supervivencia en 99 pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas en los que se realizó metastasectomía, al realizar el análisis multivariable, la localización del tumor primario, el grado de diferenciación histológica, el margen quirúrgico de resección y la supervivencia libre de enfermedad fueron variables independientes que predecían una mayor supervivencia global con resultados estadísticamente significativos (171).

En otro estudio retrospectivo en el que se analizaban los factores pronósticos que pudiesen influir en la supervivencia a largo plazo en 297 pacientes sometidos a cirugía hepática por metástasis de origen colorrectal (172), el análisis univariable demostró que la supervivencia a los 5 años se ve influida por el grado de diferenciación histológica tumoral con resultados estadísticamente significativos y el análisis multivariante reveló tres variables independientes que actuaban como factores de mal pronóstico: grado de diferenciación G3-G4, niveles de antígeno carcinoembrionario por encima de 5

ng/dL y puntuación alta en una escala clínica (llamada por sus siglas MSKCC-CRS) que describen en este mismo estudio. He aquí la gráfica de supervivencia según grado de diferenciación histológica tumoral en dicho estudio (Figura 23):

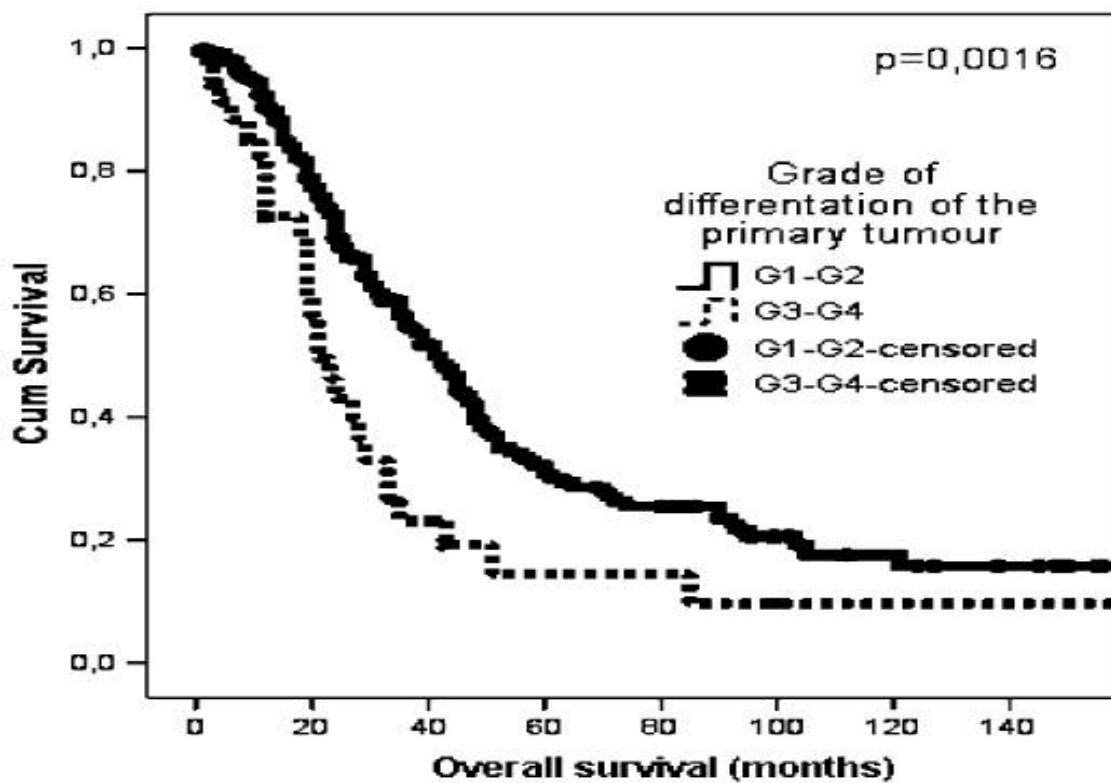


Figura 23: Supervivencia global según el grado de diferenciación histológica (172)

En un estudio reciente Zhang et al. (173) analizaron 277 pacientes operados por cáncer colorrectal con el objeto de identificar factores pronósticos relacionados con la supervivencia. En los análisis univariable y multivariable se

identificó el grado de diferenciación histológica como un factor pronóstico con resultados estadísticamente significativos.

De todo lo expuesto anteriormente podemos inferir que el grado de diferenciación histológica tumoral es por sí mismo un factor que se correlaciona de manera directa con la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal estadio IV, independientemente de la vía de diseminación metastásica.

RELACIÓN ENTRE LA CARGA TUMORAL Y EL GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA EN EL CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO IV

Para concluir el estudio de estos dos parámetros cruciales a la hora de plantear este trabajo nos propusimos establecer la relación existente entre los diferentes subgrupos de carga tumoral (baja, intermedia y alta) y los diferentes grados de diferenciación histológica (bien, moderadamente y pobremente diferenciado), para conocer si existía algún tipo de factor de corrección de uno sobre el otro.

Para el subgrupo de baja carga tumoral, para los pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 67 meses y una supervivencia a los 5 años del 63%, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 60 meses y una supervivencia a los 5 años del 44% y para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 19 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia de los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados con los tumores pobremente diferenciados ($p < 0,05$ en ambos casos), pero no se alcanzó la significación estadística sin embargo al comparar entre sí los tumores bien diferenciados con los moderadamente diferenciados ($p = 0,662$).

Para el subgrupo de carga tumoral intermedia, para los pacientes con tumores bien diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 42 meses y no hubo ningún paciente cuya supervivencia alcanzase los 5 años, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una mediana

de supervivencia de 26 meses y una supervivencia a los 5 años del 10% y para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 56 meses y no hubo ningún paciente cuyo seguimiento alcanzase los 5 años.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los diferentes grados de diferenciación histológica en todos los casos (Bien diferenciado vs Moderadamente diferenciado, $p=0,204$ // Bien diferenciado vs Pobremente diferenciado, $p=0,902$ // Moderadamente diferenciado vs Pobremente diferenciado, $p=0,541$).

Para el subgrupo de alta carga tumoral no hubo ningún paciente con tumor bien diferenciado, para los pacientes con tumores moderadamente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 23 meses y para los pacientes con tumores pobremente diferenciados se obtuvo una mediana de supervivencia de 5 meses. En el subgrupo de alta carga tumoral no hubo ningún paciente, con ningún tipo de grado de diferenciación histológica, que alcanzase los 5 años de seguimiento.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los diferentes grados de diferenciación histológica en todos los casos ($p<0,05$).

Teniendo en cuenta estos resultados podemos inferir que el grado de diferenciación histológica actúa de manera heterogénea sobre los diferentes grupos de carga tumoral, guardando solamente la correlación a priori esperada en el caso del grupo de alta carga tumoral.

Comparando por parejas los diferentes niveles de carga tumoral (baja, intermedia y alta) con los diferentes grados de diferenciación histológica (bien, moderadamente y pobremente diferenciado) observamos lo siguiente:

-Baja carga tumoral: mediana de supervivencia de 54 meses y supervivencia a los 5 años del 44%

-Tumores bien diferenciados: mediana de supervivencia de 67 meses y supervivencia a los 5 años del 56%

-Carga tumoral intermedia: mediana de supervivencia de 27 meses y supervivencia a los 5 años 14%

-Tumores moderadamente diferenciados: mediana de supervivencia de 27 meses y supervivencia a los 5 años del 27%

-Alta carga tumoral: mediana de supervivencia de 20 meses y supervivencia a los 5 años del 0%

-Tumores pobremente diferenciados: mediana de supervivencia de 19 meses y supervivencia a los 5 años del 0%

A la vista de estos datos podríamos afirmar que la carga tumoral constituye un parámetro con mayor influencia sobre la supervivencia de estos pacientes que el propio grado de diferenciación histológica.

RELACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS Y LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO IV

Carcinomatosis peritoneal

Comenzando por el grupo de carcinomatosis peritoneal, analizamos la supervivencia dependiendo de si recibieron o no HIPEC. En el subgrupo que no recibió HIPEC se obtuvo una mediana de supervivencia de 20 meses y una supervivencia a los 5 años del 24%, mientras que en el subgrupo que sí recibió HIPEC se obtuvo una mediana de supervivencia de 43 meses y una supervivencia a los 5 años del 53%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos ($p=0,001$).

El trabajo más reciente publicado en la literatura médica que estudia este aspecto es un estudio de casos y controles publicado a finales de 2014 que reúne 62 casos consecutivos de pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal en un centro de China. El grupo control fue sometido a citorreducción solamente y el grupo de casos a citorreducción y HIPEC. El objetivo primario del estudio era estudiar diferencias en cuanto a la supervivencia global.

No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto al PCI, ni en cuanto a la obtención de una citorreducción óptima. La mediana de supervivencia fue de 8,5 meses en el grupo de citorreducción y de 13,7 meses en el grupo de citorreducción y HIPEC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$). La supervivencia a 1, 2 y 3 años fue respectivamente de 27,5% versus 63,6%, 12,0% versus 20,0% y 0,0% versus 16,0%. La conclusión

de este trabajo es que añadir HIPEC a la cirugía de citorreducción aumenta la supervivencia global en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (174). Aquí podemos observar el gráfico de las curvas de supervivencia de este trabajo (Figura 24):

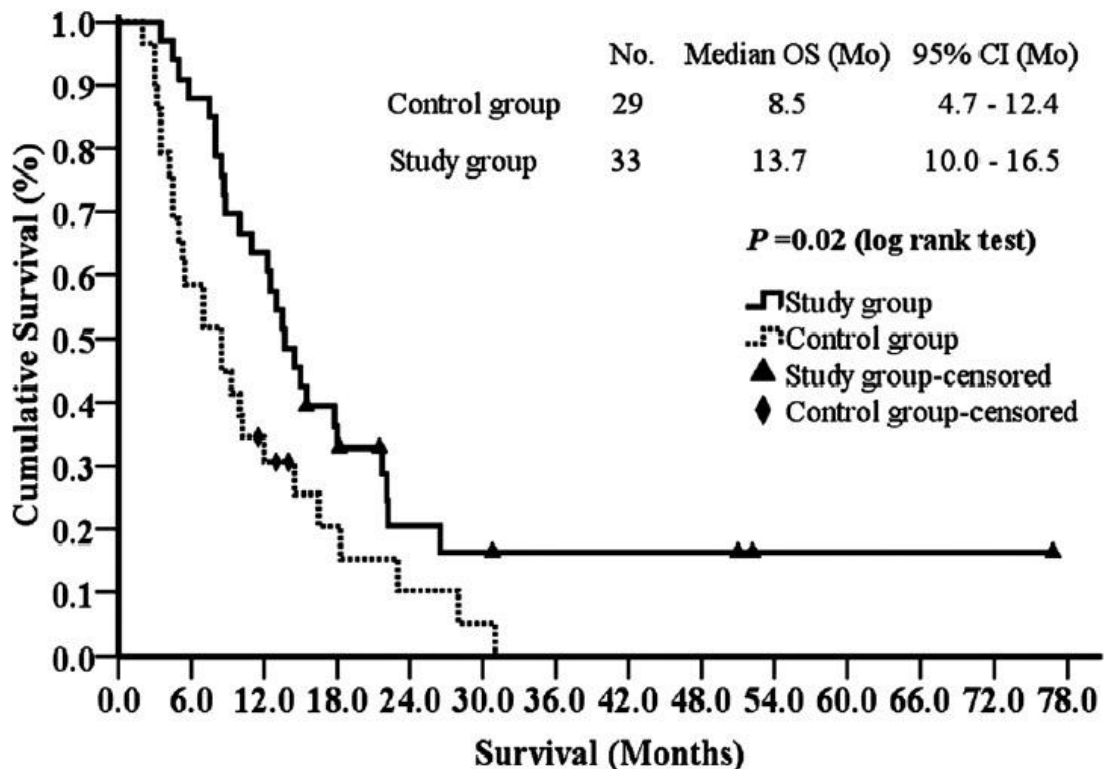


Figura 24: Supervivencia global según el esquema de tratamiento administrado (174)

Metástasis por diseminación por vía sistémica

Pasando ahora al grupo de metástasis por diseminación por vía sistémica, analizamos la supervivencia dependiendo de si fueron sometidos a cirugía resectiva de las metástasis viscerales o no.

En el subgrupo al que no se le realizó cirugía resectiva se obtuvo una mediana de supervivencia de 21 meses y una supervivencia a los 5 años del

15%, mientras que en el subgrupo al que sí se le realizó cirugía resectiva se obtuvo una mediana de supervivencia de 56 meses y una supervivencia a los 5 años del 41%. Se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos subgrupos ($p < 0,01$).

El protagonismo de la cirugía en el tratamiento de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal es un capítulo cerrado a cualquier debate que ya no discute nadie. Así lo demostraron Wilson y Adson (175) en el año 1976, quienes de forma atrevida y comprometida subrayaron en una serie de pacientes con metástasis hepáticas resecables no operados por diferentes motivos, una supervivencia media de 21 meses para las metástasis únicas y de 15 meses para las metástasis múltiples, con supervivencia cero a los 5 años, mientras que en su propia serie las metástasis hepáticas resecadas presentaron una supervivencia del 28% a los 5 años.

Tras la serie de Wilson y Adson se han publicado multitud de otros trabajos que recogen los datos de supervivencia de pacientes sometidos a cirugía hepática resectiva por metástasis de cáncer colorrectal en el hígado.

Aquí podemos observar los datos recopilados por Metsurvey a finales de 2013, en referencia a los pacientes operados por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal dependiendo de si se les pudo realizar o no cirugía resectiva de las metástasis (176). La curva roja muestra la supervivencia en pacientes a los que se les realizó cirugía resectiva y la curva verde la supervivencia de pacientes que fueron operados, pero sin posibilidad de completar dicha resección. Se observa una diferencia estadísticamente significativa entre ambas curvas de supervivencia (Figura 25):

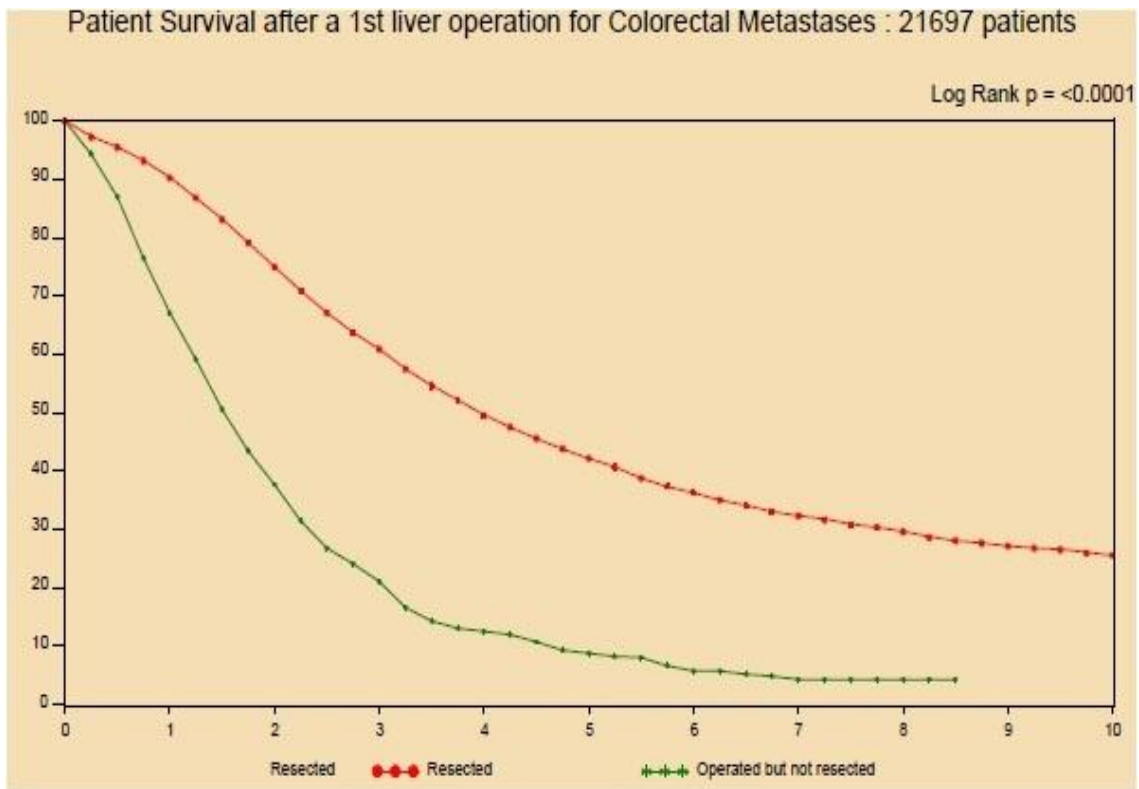


Figura 25: Supervivencia de pacientes con metástasis hepáticas de cancer colorrectal dependiendo de si se les realizó o no cirugía resectiva (176)

La última revisión realizada a finales de 2014 por Park et al. (177) recoge los datos de supervivencia de trabajos con un alto volumen de pacientes que han sido publicados en la literatura durante los últimos 20 años, como podemos observar en la siguiente figura extraída del mismo artículo (Figura 26):

Results of Liver Resection for Colorectal Metastases							
Study	N	Operative Mortality %	1-yr Survival %	3-yr Survival %	5-yr Survival %	10-yr Survival %	Median Survival (mo)
Gayowski 1994	204	0	91	–	32	–	33
Scheele 1995	434	4	85	45	33	20	40
Nordlinger 1996	1568	2	80	–	28	–	40
Fong 1999	1001	2.8	89	57	36	22	42
Minagawa 2000	235	0.85	–	51	38	26	–
Adam 2001	335	1	91	66	48	30	52
Choti 2002	226	1	93	57	40	26	46
Kato 2003	585	0	–	–	33	–	–
Figueras 2007	501	4	88	67	42	36	44
Tomlinson 2007	612	–	–	–	–	17	44
Rees 2008	929	1.5	–	–	36	23	43
House 2010	563	1	–	69	51	37 ^a	64
Nathan 2010	949	0.9	–	65	45	22	52

^a 8-yr survival.

Figura 26: Supervivencia de trabajos con un alto volumen de pacientes que han sido publicados en la literatura durante los últimos 20 años (177)

Estos datos ponen en evidencia una supervivencia a los 5 años del 39% y una mediana de supervivencia de 46 meses como promedio entre los estudios recogidos en esta tabla, por lo tanto nuestro trabajo se podría equiparar con los estudios que mejores resultados de supervivencia obtuvieron.

Por último comparamos la supervivencia de los pacientes de ambos grupos en los que se administró el mejor tratamiento multidisciplinar disponible en la

actualidad para el tipo de diseminación metastásica que presentaban, es decir, comparamos la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal que fueron sometidos a cirugía de citorreducción con HIPEC con la supervivencia de los pacientes con metástasis por diseminación por vía sistémica que fueron sometidos a cirugía resectiva de las metástasis viserales.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de supervivencia entre los dos grupos ($p=0,216$), por tanto estos datos equiparan a los pacientes con cáncer colorrectal estadio IVA y IVB, ya que recibiendo el mejor tratamiento quirúrgico disponible en la actualidad, las supervivencias en uno y otro grupo de pacientes son similares, lo que está en discordancia con la propia clasificación TNM que consiera que el estadio IVB tendría peor pronóstico que el IVA.

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LA TERAPIA MULTIMODAL PARA EL CANCER COLORRECTAL ESTADIO IV

Para terminar con la discusión de los resultados de este trabajo, vamos a analizar la morbilidad asociada a los procedimientos que conforman la terapia multimodal del cáncer colorrectal estadio IV, es decir la cirugía resectiva de las metástasis viscerales junto con administración de quimioterapia sistémica en el caso de las metástasis por diseminación por vía sistémica y la cirugía de citorreducción y HIPEC en el caso de la carcinomatosis peritoneal.

En el grupo con metástasis por diseminación por vía sistémica se produjeron 13 complicaciones grado III (30,9%), 2 complicaciones grado IV (4,8%) y 1 complicación grado V (2,4%), mientras que en el grupo con carcinomatosis peritoneal se produjeron 9 complicaciones grado III (29,0%), 1 complicación grado IV (3,2%) y ninguna complicación grado V (0%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados entre ambos grupos ($p=0,700$).

Hasta hace pocas décadas las resecciones hepáticas estaban gravadas con una mortalidad de 5-15% y una morbilidad de 20-40%. Hoy en día, estas cifras han descendido de forma importante en centros con gran casuística, que obtienen tasas de mortalidad <5 % y morbilidad <20%.

Aquí observamos los datos recopilados por Metsurvey a finales de 2013 relativos a la mortalidad tras la primera cirugía hepática por metástasis de cáncer colorrectal (176). Observamos que la mortalidad en este caso es del 2,87% (Figura 27):

*Liver Resection of Colorectal Metastases : 18000 patients
Operative Mortality post first hepatectomy*

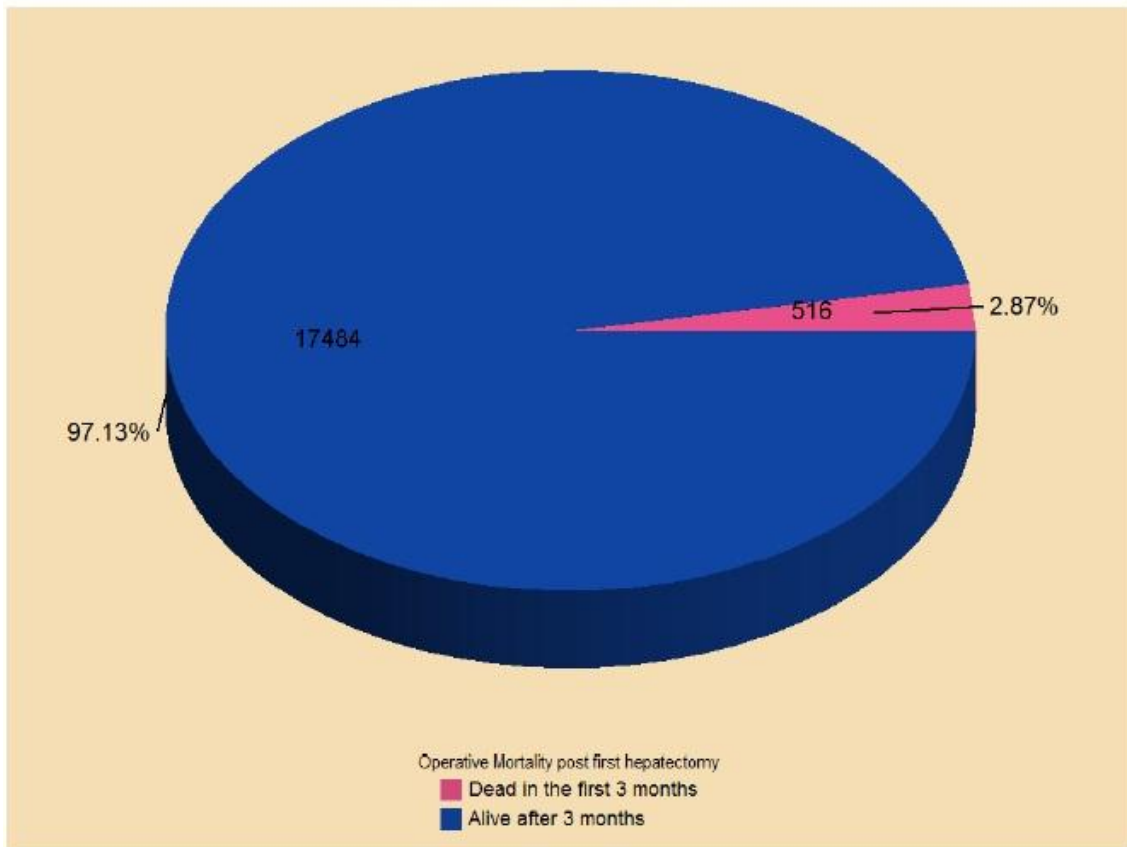


Figura 27: Mortalidad tras primera cirugía hepática por metástasis de cáncer colorrectal (176)

A ello ha contribuido el mejor conocimiento de la anatomía funcional hepática, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas gracias al progreso del instrumental auxiliar intraoperatorio y el mejor control postoperatorio (178).

En nuestro caso las cifras de morbilidad asociada a los pacientes de este trabajo que fueron sometidos a cirugía resectiva hepática por sus metástasis no llegan a ser tan satisfactorias como las obtenidas por los centros de gran casuística, sin embargo la mortalidad sí sería equiparable.

La morbilidad y mortalidad asociada con la cirugía de citorreducción y HIPEC para la carcinomatosis peritoneal es alta. Las complicaciones pueden ser consecuencia de la cirugía, de la hipertermia o de ambas.

Existen grandes variaciones en los datos publicados en cuanto a la morbilidad y mortalidad, índices de 0-43% de morbilidad e índices de mortalidad entre 0-20%. Las causas más frecuentes que producen mortalidad son la perforación intestinal y la dehiscencia anastomótica. También se dan con relativa frecuencia la formación de fístulas intestinales, fugas biliares, pancreatitis o hemorragias postoperatorias.

En cuanto a las complicaciones sistémicas, además de las habituales de las cirugías complejas (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, neumotórax, insuficiencia cardíaca o infartos cerebrales), la aplasia medular y el desarrollo de efectos tóxicos hematológicos son las complicaciones que más pueden comprometer al paciente.

Es difícil diferenciar específicamente entre las complicaciones derivadas de la cirugía y las relacionadas con la HIPEC, tanto por la hipertermia como por los citostáticos, pero la mayoría de las complicaciones descritas parecen estar más relacionadas con la agresividad de la cirugía.

La complicación intestinal más frecuente es la perforación intestinal causada por el trauma quirúrgico sobre la superficie intestinal durante la resección de los implantes viscerales, probablemente agravado por la acción de la hipertermia y de los citostáticos. Sin embargo Shido et al. han demostrado que la hipertermia por sí sola no es responsable del daño visceral cuando se usa en procedimientos con HIPEC (120).

La aplasia medular es consecuencia de la aplicación de quimioterapia intraperitoneal y es dosis y drogo-dependiente. La aplasia medular aparece a las dos semanas en la quimioterapia intraperitoneal frente a las 4-6 semanas en la quimioterapia sistémica (179).

La insuficiencia renal está más relacionada con la utilización de esquemas con cisplatino, por lo que precisa siempre la utilización de quelantes tipo tiosulfato.

Además la morbimortalidad está en relación directa con la curva de aprendizaje y la técnica quirúrgica empleada, y la magnitud de la citorreducción realizada.

Los estudios de la calidad de vida de estos pacientes indican que los supervivientes toleran adecuadamente el tratamiento y que después de 3 meses son capaces de volver a su vida habitual.

Un estudio de pacientes con supervivencia mayor de 3 años después de una citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, demostró que el 47% de los pacientes habían vuelto a su trabajo habitual, que el 82% de los pacientes reconocían que llevaban una actividad entre el 90-100% de su actividad previa habitual y que ninguno de los pacientes renegaban del tratamiento recibido (77, 180).

9. CONCLUSIONES

1. El cáncer colorrectal estadio IV en sus dos formas de diseminación metastásica tiene similar pronóstico y supervivencia aplicando el tratamiento óptimo.

2. La supervivencia libre de enfermedad es similar en ambas formas de diseminación del cáncer colorrectal estadio IV.

3. Los niveles de carga tumoral tienen mayor impacto sobre la supervivencia que el grado de diferenciación histológica

4. La morbimortalidad asociada a la terapia multimodal en ambos grupos de estudio es equiparable

10. ANEXOS

Comparativa de las variables cualitativas del estudio

HTA

Tabla de contingencia

			HTA		Total
			No	Sí	
Carcinomatosis	No	Recuento	71	55	126
		% dentro de HTA	71,0%	70,5%	70,8%
	Sí	Recuento	29	23	52
		% dentro de HTA	29,0%	29,5%	29,2%
Total	Recuento		100	78	178
	% dentro de HTA		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,005 ^a	1	,943		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,005	1	,943		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,537
Asociación lineal por lineal	,005	1	,944		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,79.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Diabetes mellitus

Tabla de contingencia

			DM		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	103	23	126
		% dentro de DM	71,0%	69,7%	70,8%
	Si	Recuento	42	10	52
		% dentro de DM	29,0%	30,3%	29,2%
Total	Recuento		145	33	178
	% dentro de DM		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,023 ^a	1	,879		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,023	1	,879		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,516
Asociación lineal por lineal	,023	1	,879		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,64.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Dislipemia

Tabla de contingencia

			DL		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	99	27	126
		% dentro de DL	70,2%	73,0%	70,8%
	Si	Recuento	42	10	52
		% dentro de DL	29,8%	27,0%	29,2%
Total	Recuento		141	37	178
	% dentro de DL		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,108 ^a	1	,742		
Corrección por continuidad ^b	,016	1	,900		
Razón de verosimilitudes	,109	1	,741		
Estadístico exacto de Fisher				,840	,457
Asociación lineal por lineal	,107	1	,743		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,81.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Sexo

Tabla de contingencia

			Sexo		Total
			Mujer	Hombre	
Carcinomatosis	No	Recuento	42	84	126
		% dentro de Sexo	64,6%	74,3%	70,8%
	Si	Recuento	23	29	52
		% dentro de Sexo	35,4%	25,7%	29,2%
Total		Recuento	65	113	178
		% dentro de Sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,886 ^a	1	,170		
Corrección por continuidad ^b	1,445	1	,229		
Razón de verosimilitudes	1,860	1	,173		
Estadístico exacto de Fisher				,176	,115
Asociación lineal por lineal	1,875	1	,171		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18,99.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Obesidad

Tabla de contingencia

			Obesidad		Total
			No	Sí	
Carcinomatosis	No	Recuento	116	10	126
		% dentro de Obesidad	69,9%	83,3%	70,8%
	Si	Recuento	50	2	52
		% dentro de Obesidad	30,1%	16,7%	29,2%
Total	Recuento		166	12	178
	% dentro de Obesidad		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,980 ^a	1	,322		
Corrección por continuidad ^b	,437	1	,509		
Razón de verosimilitudes	1,084	1	,298		
Estadístico exacto de Fisher				,513	,263
Asociación lineal por lineal	,974	1	,324		
N de casos válidos	178				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,51.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Fumadores

Tabla de contingencia

			Fumador		Total
			No	Sí	
Carcinomatosis	No	Recuento	106	20	126
		% dentro de Fumador	69,3%	80,0%	70,8%
	Si	Recuento	47	5	52
		% dentro de Fumador	30,7%	20,0%	29,2%
Total	Recuento		153	25	178
	% dentro de Fumador		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,194 ^a	1	,275		
Corrección por continuidad ^b	,732	1	,392		
Razón de verosimilitudes	1,271	1	,260		
Estadístico exacto de Fisher				,347	,198
Asociación lineal por lineal	1,187	1	,276		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,30.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Bebedores

Tabla de contingencia

			Bebedor		Total
			No	Sí	
Carcinomatosis	No	Recuento	121	5	126
		% dentro de Bebedor	70,8%	71,4%	70,8%
	Si	Recuento	50	2	52
		% dentro de Bebedor	29,2%	28,6%	29,2%
Total		Recuento	171	7	178
		% dentro de Bebedor	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,001 ^a	1	,970		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,001	1	,970		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,666
Asociación lineal por lineal	,001	1	,970		
N de casos válidos	178				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,04.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

AINES

Tabla de contingencia

			AINES		Total
			No	Sí	
Carcinomatosis	No	Recuento	122	4	126
		% dentro de AINES	70,9%	66,7%	70,8%
	Si	Recuento	50	2	52
		% dentro de AINES	29,1%	33,3%	29,2%
Total	Recuento		172	6	178
	% dentro de AINES		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,051 ^a	1	,821		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,050	1	,824		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,566
Asociación lineal por lineal	,051	1	,822		
N de casos válidos	178				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,75.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Antecedentes oncológicos

Tabla de contingencia

			Antecedentes_oncológicos		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	110	16	126
		% dentro de Antecedentes_oncológicos	72,4%	61,5%	70,8%
	Si	Recuento	42	10	52
		% dentro de Antecedentes_oncológicos	27,6%	38,5%	29,2%
Total	Recuento		152	26	178
	% dentro de Antecedentes_oncológicos		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,259 ^a	1	,262		
Corrección por continuidad ^b	,790	1	,374		
Razón de verosimilitudes	1,206	1	,272		
Estadístico exacto de Fisher				,350	,186
Asociación lineal por lineal	1,252	1	,263		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,60.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Cirugía abdominal

Tabla de contingencia

			Qx_abdominal		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	94	32	126
		% dentro de Qx_abdominal	70,7%	71,1%	70,8%
	Si	Recuento	39	13	52
		% dentro de Qx_abdominal	29,3%	28,9%	29,2%
Total	Recuento		133	45	178
	% dentro de Qx_abdominal		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,003 ^a	1	,956		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,003	1	,956		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,558
Asociación lineal por lineal	,003	1	,956		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,15.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Cirugía urgente

Tabla de contingencia

			Qx_urgente		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	101	25	126
		% dentro de Qx_urgente	68,2%	83,3%	70,8%
	Si	Recuento	47	5	52
		% dentro de Qx_urgente	31,8%	16,7%	29,2%
Total	Recuento		148	30	178
	% dentro de Qx_urgente		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,747 ^a	1	,097		
Corrección por continuidad ^b	2,065	1	,151		
Razón de verosimilitudes	3,002	1	,083		
Estadístico exacto de Fisher				,124	,071
Asociación lineal por lineal	2,731	1	,098		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,76.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

ASA

Tabla de contingencia

			ASA				Total
			I	II	III	IV	
Carcinomatosis	No	Recuento	20	57	45	4	126
		% dentro de ASA	83,3%	66,3%	70,3%	100,0%	70,8%
	Si	Recuento	4	29	19	0	52
		% dentro de ASA	16,7%	33,7%	29,7%	0,0%	29,2%
Total	Recuento	24	86	64	4	178	
	% dentro de ASA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,330 ^a	3	,228
Razón de verosimilitudes	5,630	3	,131
Asociación lineal por lineal	,050	1	,822
N de casos válidos	178		

a. 2 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,17.

Localización del tumor primario

Tabla de contingencia

		Localización_primario								Total	
		Ciego	Colon ascendente	Ángulo hepático	Colon transverso	Ángulo esplénico	Colon descendente	Sigma	Unión recto-sigma		Recto
Carcinomatosis	Recuento	8	10	2	4	3	5	31	36	27	126
	No % dentro de Localización_primario	53,3%	55,6%	40,0%	80,0%	75,0%	71,4%	66,0%	80,0%	84,4%	70,8%
	Recuento	7	8	3	1	1	2	16	9	5	52
	Si % dentro de Localización_primario	46,7%	44,4%	60,0%	20,0%	25,0%	28,6%	34,0%	20,0%	15,6%	29,2%
Total	Recuento	15	18	5	5	4	7	47	45	32	178
	% dentro de Localización_primario	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	11,996 ^a	8	,151
Razón de verosimilitudes	11,918	8	,155
Asociación lineal por lineal	8,517	1	,004
N de casos válidos	178		

a. 9 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,17.

T

Tabla de contingencia

			T				Total
			T1	T2	T3	T4	
Carcinomatosis	No	Recuento	2	8	73	43	126
		% dentro de T	100,0%	80,0%	84,9%	53,8%	70,8%
	Si	Recuento	0	2	13	37	52
		% dentro de T	0,0%	20,0%	15,1%	46,2%	29,2%
Total	Recuento	2	10	86	80	178	
	% dentro de T	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,729 ^a	3	,000
Razón de verosimilitudes	21,529	3	,000
Asociación lineal por lineal	16,159	1	,000
N de casos válidos	178		

a. 3 casillas (37,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,58.

N

Tabla de contingencia

			N			Total
			N0	N1	N2	
Carcinomatosis	No	Recuento	29	53	44	126
		% dentro de N	63,0%	73,6%	73,3%	70,8%
	Si	Recuento	17	19	16	52
		% dentro de N	37,0%	26,4%	26,7%	29,2%
Total	Recuento		46	72	60	178
	% dentro de N		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,800 ^a	2	,407
Razón de verosimilitudes	1,750	2	,417
Asociación lineal por lineal	1,188	1	,276
N de casos válidos	178		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,44.

Tipo histológico

			Tipo_histologico				Total
			Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma común	Adenocarcinoma mucosecretor	Neuroendocrino	
Carcinomatosis	No	Recuento	1	109	16	0	126
		% dentro de Tipo_histologico	50,0%	78,4%	44,4%	0,0%	70,8%
	Si	Recuento	1	30	20	1	52
		% dentro de Tipo_histologico	50,0%	21,6%	55,6%	100,0%	29,2%
Total	Recuento	2	139	36	1	178	
	% dentro de Tipo_histologico	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,835 ^a	3	,000
Razón de verosimilitudes	17,811	3	,000
Asociación lineal por lineal	15,221	1	,000
N de casos válidos	178		

a. 4 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,29.

Grado_diferenciación

Tabla de contingencia Carcinomatosis * Grado_diferenciación

			Grado_diferenciación			Total
			Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Pobrementemente diferenciado	
Carcinomatosis	No	Recuento	3	96	27	126
		% dentro de Grado_diferenciación	23,1%	82,1%	56,2%	70,8%
	Si	Recuento	10	21	21	52
		% dentro de Grado_diferenciación	76,9%	17,9%	43,8%	29,2%
Total		Recuento	13	117	48	178
		% dentro de Grado_diferenciación	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26,394 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	25,083	2	,000
Asociación lineal por lineal	,053	1	,817
N de casos válidos	178		

a. 1 casillas (16,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,80.

Cambios_histologicos

Tabla de contingencia

			Cambios_histologicos			Total
			No	Desdiferenciación	Diferenciación	
Carcinomatosis	No	Recuento	115	6	5	126
		% dentro de Cambios_histologicos	70,1%	66,7%	100,0%	70,8%
	Si	Recuento	49	3	0	52
		% dentro de Cambios_histologicos	29,9%	33,3%	0,0%	29,2%
Total	Recuento	164	9	5	178	
	% dentro de Cambios_histologicos	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,172 ^a	2	,337
Razón de verosimilitudes	3,562	2	,168
Asociación lineal por lineal	1,160	1	,282
N de casos válidos	178		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,46.

Sincrónico/metacronico

Tabla de contingencia

			Sincrometacronismo		Total
			Sincrónico	Metacrónico	
Carcinomatosis	No	Recuento	105	21	126
		% dentro de Sincrometacronismo	69,1%	84,0%	71,2%
	Si	Recuento	47	4	51
		% dentro de Sincrometacronismo	30,9%	16,0%	28,8%
Total		Recuento	152	25	177
		% dentro de Sincrometacronismo	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,330 ^a	1	,127		
Corrección por continuidad ^b	1,660	1	,198		
Razón de verosimilitudes	2,570	1	,109		
Estadístico exacto de Fisher				,156	,095
Asociación lineal por lineal	2,317	1	,128		
N de casos válidos	177				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,20.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Neoadyuvancia

Tabla de contingencia

			Neoadyuvancia		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	92	34	126
		% dentro de Neoadyuvancia	73,0%	65,4%	70,8%
	Si	Recuento	34	18	52
		% dentro de Neoadyuvancia	27,0%	34,6%	29,2%
Total	Recuento		126	52	178
	% dentro de Neoadyuvancia		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,037 ^a	1	,309		
Corrección por continuidad ^b	,700	1	,403		
Razón de verosimilitudes	1,018	1	,313		
Estadístico exacto de Fisher				,365	,200
Asociación lineal por lineal	1,031	1	,310		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,19.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Esquema de neoadyuvancia

Tabla de contingencia

			Esquema_neoadyuvancia			Total
			Qt	Rt	Qt+Rt	
Carcinomatosis	No	Recuento	15	2	17	34
		% dentro de Esquema_neoadyuvancia	46,9%	100,0%	94,4%	65,4%
	Si	Recuento	17	0	1	18
		% dentro de Esquema_neoadyuvancia	53,1%	0,0%	5,6%	34,6%
Total	Recuento		32	2	18	52
	% dentro de Esquema_neoadyuvancia		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,619 ^a	2	,002
Razón de verosimilitudes	15,123	2	,001
Asociación lineal por lineal	11,661	1	,001
N de casos válidos	52		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,69.

Adyuvancia

Tabla de contingencia

			Adyuvancia		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	31	95	126
		% dentro de Adyuvancia	79,5%	68,3%	70,8%
	Si	Recuento	8	44	52
		% dentro de Adyuvancia	20,5%	31,7%	29,2%
Total	Recuento		39	139	178
	% dentro de Adyuvancia		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,828 ^a	1	,176		
Corrección por continuidad ^b	1,329	1	,249		
Razón de verosimilitudes	1,925	1	,165		
Estadístico exacto de Fisher				,232	,123
Asociación lineal por lineal	1,818	1	,178		
N de casos válidos	178				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,39.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Esquema de adyuvancia

Tabla de contingencia

			Esquema_adyuvancia			Total
			Qt	Rt	Qt+Rt	
Carcinomatosis	No	Recuento	81	1	11	93
		% dentro de Esquema_adyuvancia	65,9%	100,0%	84,6%	67,9%
	Si	Recuento	42	0	2	44
		% dentro de Esquema_adyuvancia	34,1%	0,0%	15,4%	32,1%
Total		Recuento	123	1	13	137
		% dentro de Esquema_adyuvancia	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,375 ^a	2	,305
Razón de verosimilitudes	2,908	2	,234
Asociación lineal por lineal	2,084	1	,149
N de casos válidos	137		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,32.

Terapias biológicas frente a dianas moleculares

Tabla de contingencia

			Terapias biológicas		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	69	51	120
		% dentro de Terapias biológicas	75,0%	63,7%	69,8%
	Si	Recuento	23	29	52
		% dentro de Terapias biológicas	25,0%	36,2%	30,2%
Total	Recuento		92	80	172
	% dentro de Terapias biológicas		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,568 ^a	1	,109		
Corrección por continuidad ^b	2,062	1	,151		
Razón de verosimilitudes	2,566	1	,109		
Estadístico exacto de Fisher				,134	,076
Asociación lineal por lineal	2,553	1	,110		
N de casos válidos	172				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 24,19.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Endoprotesis

Tabla de contingencia

			Endoprotesis		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	117	7	124
		% dentro de Endoprotesis	70,1%	77,8%	70,5%
	Si	Recuento	50	2	52
		% dentro de Endoprotesis	29,9%	22,2%	29,5%
Total	Recuento		167	9	176
	% dentro de Endoprotesis		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,244 ^a	1	,621		
Corrección por continuidad ^b	,014	1	,905		
Razón de verosimilitudes	,258	1	,612		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,472
Asociación lineal por lineal	,243	1	,622		
N de casos válidos	176				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,66.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Complicaciones Clavien

Tabla de contingencia

			Complicaciones_Clavien					Total
			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Grado V	
Carcinomatosis	No	Recuento	9	21	26	3	7	66
		% dentro de Complicaciones_Clavien	69,2%	80,8%	70,3%	60,0%	77,8%	73,3%
	Si	Recuento	4	5	11	2	2	24
		% dentro de Complicaciones_Clavien	30,8%	19,2%	29,7%	40,0%	22,2%	26,7%
Total	Recuento		13	26	37	5	9	90
	% dentro de Complicaciones_Clavien		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,570 ^a	4	,814
Razón de verosimilitudes	1,582	4	,812
Asociación lineal por lineal	,025	1	,875
N de casos válidos	90		

a. 4 casillas (40,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,33.

Necesidad de cuidados paliativos

Tabla de contingencia

			Paliativos		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	54	35	89
		% dentro de Paliativos	73,0%	81,4%	76,1%
	Si	Recuento	20	8	28
		% dentro de Paliativos	27,0%	18,6%	23,9%
Total	Recuento		74	43	117
	% dentro de Paliativos		100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,060 ^a	1	,303		
Corrección por continuidad ^b	,648	1	,421		
Razón de verosimilitudes	1,088	1	,297		
Estadístico exacto de Fisher				,372	,212
Asociación lineal por lineal	1,051	1	,305		
N de casos válidos	117				

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,29.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Recurrencia local

Tabla de contingencia

			Recurrencia_local		Total
			No	Si	
Carcinomatosis	No	Recuento	108	7	115
		% dentro de Recurrencia_local	68,4%	100,0%	69,7%
	Si	Recuento	50	0	50
		% dentro de Recurrencia_local	31,6%	0,0%	30,3%
Total		Recuento	158	7	165
		% dentro de Recurrencia_local	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,178 ^a	1	,075		
Corrección por continuidad ^b	1,857	1	,173		
Razón de verosimilitudes	5,188	1	,023		
Estadístico exacto de Fisher				,103	,075
Asociación lineal por lineal	3,159	1	,076		
N de casos válidos	165				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,12.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Comparativa de las variables cuantitativas del estudio

Estadísticos de grupo

	Carcinomatosis	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	No	126	67,86	11,868	1,057
	Si	52	60,19	14,652	2,032
Estancia	No	126	21,08	15,286	1,362
	Si	52	24,06	13,663	1,895
Numero_operaciones	No	126	1,70	1,030	,092
	Si	52	1,67	1,061	,147

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	2,206	,139	3,651	176	,000	7,665	2,099	3,522	11,808
	No se han asumido varianzas iguales			3,346	79,966	,001	7,665	2,290	3,107	12,223
Estancia	Se han asumido varianzas iguales	,002	,967	-1,218	176	,225	-2,978	2,445	-7,804	1,847
	No se han asumido varianzas iguales			-1,276	105,783	,205	-2,978	2,333	-7,605	1,648
Numero_operaciones	Se han asumido varianzas iguales	,414	,521	,148	176	,883	,025	,171	-,313	,363
	No se han asumido varianzas iguales			,146	92,622	,884	,025	,173	-,319	,370

Supervivencia global en toda la muestra

Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
168	106	62	36,9%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
42,113	3,322	35,602	48,624	27,000	3,639	19,867	34,133

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Supervivencia libre de recurrencia o progresión de la enfermedad en toda la muestra

Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
167	111	56	33,5%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
38,806	2,619	33,673	43,938	29,000	1,416	26,224	31,776

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Supervivencia global por subgrupos grupo

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Subgrupos	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
MTX sistémicas	38,559	3,664	31,378	45,740	24,000	2,017	20,047	27,953
Carcinomatosis	49,154	6,417	36,577	61,731	43,000	5,108	32,988	53,012
Global	42,113	3,322	35,602	48,624	27,000	3,639	19,867	34,133

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,050	1	,025

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Carcinomatosis.

Supervivencia libre de recurrencia o progresión de la enfermedad por subgrupos grupo

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Subgrupos	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
MTX sistémicas	39,192	3,218	32,885	45,499	27,000	2,597	21,911	32,089
Carcinomatosis	36,637	4,121	28,560	44,715	29,000	1,891	25,294	32,706
Global	38,806	2,619	33,673	43,938	29,000	1,416	26,224	31,776

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,028	1	,866

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Carcinomatosis.

Supervivencia según PCI en los pacientes con carcinomatosis peritoneal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

PCI_subgrupos	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
PCI<10	52,364	8,691	35,330	69,397	53,000	17,341	19,011	86,989
PCI 11-29	44,333	5,116	34,306	54,361	42,000	19,355	4,064	79,936
PCI>30	26,299	4,952	16,593	36,004	29,000	6,765	15,741	42,259
Global	48,603	6,412	36,036	61,171	43,000	5,186	32,835	53,165

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	PCI_subgrupos	1,00		2,00		3,00	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	PCI<10			,194	,660	3,240	,072
	PCI 11-29	,194	,660			2,991	,084
	PCI>30	3,240	,072	2,991	,084		

Supervivencia según el grado de diferenciación histológica en toda la muestra

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grado_diferenciación	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bien diferenciado	66,619	8,584	49,796	83,443	67,000	8,336	50,661	83,339
Moderadamente diferenciado	44,154	4,120	36,078	52,230	27,000	4,090	18,983	35,017
Pobremente diferenciado	23,972	3,656	16,807	31,137	19,000	4,373	10,428	27,572
Global	42,113	3,322	35,602	48,624	27,000	3,639	19,867	34,133

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grado_diferenciación	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bien diferenciado			3,985	,046	12,257	,000
	Moderadamente diferenciado	3,985	,046			8,843	,003
	Pobremente diferenciado	12,257	,000	8,843	,003		

Supervivencia según vía de diseminación con respecto al grado de diferenciación histológica

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Subgrupos	Grado_diferenciación	Media ^a				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
MTX sistémicas	Bien diferenciado	60,500	6,500	47,760	73,240	54,000	.	.	.
	Moderadamente diferenciado	42,809	4,412	34,161	51,457	26,000	1,671	22,725	29,275
	Pobrementemente diferenciado	19,961	4,300	11,533	28,388	10,000	1,665	6,736	13,264
	Global	38,559	3,664	31,378	45,740	24,000	2,017	20,047	27,953
Carcinomatosis	Bien diferenciado	71,829	11,187	49,901	93,756	93,000	,000	.	.
	Moderadamente diferenciado	41,103	7,546	26,313	55,892	37,000	7,802	21,708	52,292
	Pobrementemente diferenciado	21,138	2,445	16,346	25,930	27,000	10,922	5,593	48,407
	Global	49,154	6,417	36,577	61,731	43,000	5,108	32,988	53,012
Global	Global	42,113	3,322	35,602	48,624	27,000	3,639	19,867	34,133

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Subgrupos	Grado_diferenciación	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado	
			Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	MTX sistémicas	Bien diferenciado			,285	,594	3,579	,059
		Moderadamente diferenciado	,285	,594			9,806	,002
		Pobremente diferenciado	3,579	,059	9,806	,002		
	Si	Bien diferenciado			4,467	,035	5,152	,023
		Moderadamente diferenciado	4,467	,035			4,435	,035
		Pobremente diferenciado	5,152	,023	4,435	,035		

Supervivencia según grado de diferenciación histológica con respecto a la vía de diseminación

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grado_diferenciación	Subgrupos	Media ^a				Mediana			
		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bien diferenciado	MTX sistémicas	60,500	6,500	47,760	73,240	54,000	.	.	.
	Carcinomatosis	71,829	11,187	49,901	93,756	93,000	,000	.	.
	Global	66,619	8,584	49,796	83,443	67,000	8,336	50,661	83,339
Moderadamente diferenciado	MTX sistémicas	42,809	4,412	34,161	51,457	26,000	1,671	22,725	29,275
	Carcinomatosis	41,103	7,546	26,313	55,892	37,000	7,802	21,708	52,292
	Global	44,154	4,120	36,078	52,230	27,000	4,090	18,983	35,017
Pobremente diferenciado	MTX sistémicas	19,961	4,300	11,533	28,388	10,000	1,665	6,736	13,264
	Carcinomatosis	21,138	2,445	16,346	25,930	27,000	10,922	5,593	48,407
	Global	23,972	3,656	16,807	31,137	19,000	4,373	10,428	27,572
Global	Global	42,113	3,322	35,602	48,624	27,000	3,639	19,867	34,133

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grado_diferenciación	Carcinomatosis	No		Si	
			Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bien diferenciado	No			,298	,585
		Si	,298	,585		
	Moderadamente diferenciado	No			1,715	,190
		Si	1,715	,190		
	Pobrementemente diferenciado	No			2,482	,115
		Si	2,482	,115		

Supervivencia según tratamiento con HIPEC en carcinomatosis peritoneal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

QIOH	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	34,894	8,891	17,468	52,320	27,000	6,398	14,460	39,540
Si	54,015	5,443	43,346	64,684
Global	51,495	6,906	37,958	65,031	43,000	4,845	33,503	52,497

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	QIOH	No		Si	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No			10,473	,001
	Si	10,473	,001		

Supervivencia según cirugía resectiva de metástasis por diseminación por vía sistémica

Resumen del procesamiento de los casos

Qx_MTX_Sistémica	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	78	64	14	17,9%
Si	42	23	19	45,2%
Global	120	87	33	27,5%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Qx_MTX_Sistémica	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	27,451	3,365	20,855	34,048	21,000	3,467	14,205	27,795
Si	59,267	7,124	45,304	73,231	56,000	8,978	38,402	73,598
Global	38,559	3,664	31,378	45,740	24,000	2,017	20,047	27,953

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Qx_MTX_Sistémica	No		Si	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No			16,403	,000
	Si	16,403	,000		

Supervivencia según residuo tumoral tras cirugía citorreductora

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Residuo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CC0	73,952	10,180	54,000	93,905	93,000	,000	.	.
CC1	28,889	2,119	24,736	33,041
CC2	21,000	3,146	14,833	27,167	24,000	9,859	4,676	43,324
CC3	32,167	13,793	5,133	59,200	11,000	8,573	,000	27,803
Global	52,599	7,054	38,774	66,425	43,000	4,804	33,584	52,416

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Residuo	CC0		CC1		CC2		CC3	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CC0			6,109	,013	25,826	,000	10,414	,001
	CC1	6,109	,013			6,039	,014	2,714	,099
	CC2	25,826	,000	6,039	,014			,011	,918
	CC3	10,414	,001	2,714	,099	,011	,918		

Supervivencia según PCI en carcinomatosis peritoneal

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

PCI_NEWsubgrupos	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
10	53,435	10,094	33,650	73,219	43,000	20,899	2,038	83,962
19	41,769	5,683	30,631	52,907	42,000	19,424	3,930	80,070
20	34,053	5,286	23,692	44,413	37,000	7,672	21,964	52,036
Global	48,603	6,412	36,036	61,171	43,000	5,186	32,835	53,165

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	PCI_NEWsubgrupos	10		19		20	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10			,197	,657	,462	,497
	19	,197	,657			,257	,612
	20	,462	,497	,257	,612		

Supervivencia según volumen metastásico en metástasis sistémicas

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Volumen_MTXgroups	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1,00	56,513	6,073	44,610	68,416	54,000	13,131	28,263	79,737
2,00	25,905	3,990	18,084	33,726	22,000	3,782	14,588	29,412
3,00	15,251	2,654	10,048	20,453	12,000	3,059	6,004	17,996
Global	38,780	3,747	31,436	46,125	24,000	2,151	19,784	28,216

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Volumen_MTXgroups	1,00		2,00		3,00	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,00			14,171	,000	28,794	,000
	2,00	14,171	,000			3,537	,060
	3,00	28,794	,000	3,537	,060		

Supervivencia según subgrupos de carga tumoral

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grupo_carga	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Baja	56,323	5,446	45,649	66,997	54,000	11,165	32,116	75,884
Intermedia	32,375	3,615	25,290	39,460	27,000	3,717	19,715	34,285
Alta	22,382	3,055	16,394	28,370	20,000	3,974	12,211	27,789
Global	42,113	3,322	35,602	48,624	27,000	3,639	19,867	34,133

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grupo_carga	Baja		Intermedia		Alta	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Baja			9,529	,002	17,160	,000
	Intermedia	9,529	,002			2,873	,090
	Alta	17,160	,000	2,873	,090		

Supervivencia en el subgrupo de baja carga tumoral

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Carcinomatosis	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	56,513	6,073	44,610	68,416	54,000	13,131	28,263	79,737
Si	53,701	11,763	30,645	76,757	43,000	8,920	25,517	60,483
Global	56,323	5,446	45,649	66,997	54,000	11,165	32,116	75,884

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Carcinomatosis	No		Si	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No			,005	,945
	Si	,005	,945		

Supervivencia en el subgrupo de carga tumoral intermedia

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Carcinomatosis	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	26,467	3,760	19,098	33,836	23,000	3,688	15,771	30,229
Si	50,582	8,544	33,836	67,327	53,000	9,052	35,257	70,743
Global	32,375	3,615	25,290	39,460	27,000	3,717	19,715	34,285

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Carcinomatosis	No		Si	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No			6,108	,013
	Si	6,108	,013		

Supervivencia en el subgrupo de alta carga tumoral

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Carcinomatosis	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	15,251	2,654	10,048	20,453	12,000	3,059	6,004	17,996
Si	34,053	5,286	23,692	44,413	37,000	7,672	21,964	52,036
Global	22,382	3,055	16,394	28,370	20,000	3,974	12,211	27,789

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Carcinomatosis	No		Si	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	No			10,788	,001
	Si	10,788	,001		

Supervivencia en el subgrupo de baja carga tumoral según el grado de diferenciación

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grado_diferenciación	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bien diferenciado	69,214	11,608	46,463	91,966	67,000	13,605	40,334	93,666
Moderadamente diferenciado	61,355	6,736	48,152	74,557	60,000	11,337	37,780	82,220
Pobremente diferenciado	22,041	3,296	15,580	28,502	19,000	6,036	7,170	30,830
Global	56,323	5,446	45,649	66,997	54,000	11,165	32,116	75,884

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grado_diferenciación	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobremente diferenciado	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bien diferenciado			,191	,662	9,328	,002
	Moderadamente diferenciado	,191	,662			8,709	,003
	Pobremente diferenciado	9,328	,002	8,709	,003		

Supervivencia en el subgrupo de carga tumoral intermedia según el grado de diferenciación

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grado_diferenciación	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bien diferenciado	47,500	5,500	36,720	58,280	42,000	.	.	.
Moderadamente diferenciado	28,939	4,109	20,885	36,993	26,000	2,146	21,794	30,206
Pobrementemente diferenciado	36,828	6,942	23,221	50,434	56,000	38,274	,000	131,016
Global	32,375	3,615	25,290	39,460	27,000	3,717	19,715	34,285

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grado_diferenciación	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobrementemente diferenciado	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bien diferenciado			1,611	,204	,015	,902
	Moderadamente diferenciado	1,611	,204			,373	,541
	Pobrementemente diferenciado	,015	,902	,373	,541		

Supervivencia en el subgrupo de alta carga tumoral según el grado de diferenciación

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grado_diferenciación	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Moderadamente diferenciado	27,159	3,520	20,259	34,059	23,000	1,609	19,846	26,154
Pobrementemente diferenciado	9,923	3,099	3,849	15,998	5,000	4,044	,000	12,927
Global	22,382	3,055	16,394	28,370	20,000	3,974	12,211	27,789

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grado_diferenciación	Moderadamente diferenciado		Pobrementemente diferenciado	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Moderadamente diferenciado			8,338	,004
	Pobrementemente diferenciado	8,338	,004		

Supervivencia de pacientes que recibieron el mejor tratamiento multidisciplinar

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Carcinomatosis	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	59,267	7,124	45,304	73,231	56,000	8,978	38,402	73,598
Si	54,015	5,443	43,346	64,684
Global	63,196	6,248	50,950	75,442	57,000	8,660	40,026	73,974

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,531	1	,216

Supervivencia mejor tratamiento multimodal según grado de diferenciación

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grado_diferenciación	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Bien diferenciado	87,214	10,460	66,713	107,715	98,000	37,581	24,342	171,658
Moderadamente diferenciado	50,319	4,282	41,927	58,712	46,000	2,517	41,067	50,933
Pobrementemente diferenciado	17,733	2,125	13,568	21,898	19,000	.	.	.
Global	63,196	6,248	50,950	75,442	57,000	8,660	40,026	73,974

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grado_diferenciación	Bien diferenciado		Moderadamente diferenciado		Pobrementemente diferenciado	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Bien diferenciado			6,234	,013	8,699	,003
	Moderadamente diferenciado	6,234	,013			14,822	,000
	Pobrementemente diferenciado	8,699	,003	14,822	,000		

Supervivencia mejor tratamiento multimodal dependiendo del nivel de carga

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Grupo_carga	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Baja	74,227	7,622	59,288	89,165	74,000	14,153	46,260	101,740
Intermedia	43,551	4,599	34,536	52,566	46,000	10,612	25,200	66,800
Alta	12,179	2,215	7,839	16,520	13,000	3,637	5,872	20,128
Global	63,196	6,248	50,950	75,442	57,000	8,660	40,026	73,974

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Comparaciones por pares

	Grupo_carga	Baja		Intermedia		Alta	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	Baja			3,755	,053	33,832	,000
	Intermedia	3,755	,053			15,296	,000
	Alta	33,832	,000	15,296	,000		

Morbimortalidad del mejor tratamiento multidisciplinar

Tabla de contingencia Carcinomatosis * Complicaciones_Clavien

Recuento

		Complicaciones_Clavien			Total
		Grado III	Grado IV	Grado V	
Carcinomatosis	No	13	2	1	16
	Si	9	1	0	10
Total		22	3	1	26

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,714 ^a	2	,700
Razón de verosimilitudes	1,060	2	,589
Asociación lineal por lineal	,573	1	,449
N de casos válidos	26		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,38.

Análisis univariable de toda la población

Edad

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
894,304	12,902	1	,000	13,878	1	,000	13,878	1	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	,030	,008	12,824	1	,000	1,031	1,014	1,048

Sexo

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
908,109	,073	1	,787	,074	1	,786	,074	1	,786

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sexo	-,055	,203	,073	1	,787	,947	,636	1,409

HTA

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
905,917	2,315	1	,128	2,265	1	,132	2,265	1	,132

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
HTA	-,302	,199	2,299	1	,129	,739	,500	1,093

DM

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
907,546	,667	1	,414	,637	1	,425	,637	1	,425

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
DM	-,209	,256	,665	1	,415	,812	,491	1,340

DL

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
908,121	,062	1	,803	,061	1	,804	,061	1	,804

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
DL	-,062	,250	,062	1	,803	,940	,576	1,532

Obesidad

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
906,660	1,791	1	,181	1,522	1	,217	1,522	1	,217

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Obesidad	-,526	,398	1,750	1	,186	,591	,271	1,289

Fumador

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
906,228	2,157	1	,142	1,955	1	,162	1,955	1	,162

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Fumador	-,390	,267	2,131	1	,144	,677	,401	1,143

Bebedor

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
906,659	1,880	1	,170	1,523	1	,217	1,523	1	,217

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Bebedor	-,621	,460	1,821	1	,177	,537	,218	1,324

AINES

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
906,477	2,215	1	,137	1,705	1	,192	1,705	1	,192

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
AINES	-,745	,512	2,115	1	,146	,475	,174	1,296

Antecedentes Oncológicos

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
908,030	,156	1	,692	,153	1	,696	,153	1	,696

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Antecedentes_oncologicos	-,103	,260	,156	1	,693	,902	,542	1,502

Cirugía abdominal previa

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
907,872	,317	1	,573	,311	1	,577	,311	1	,577

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Qx_abdominal	-,123	,219	,317	1	,574	,884	,575	1,359

Cirugía urgente

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
906,944	1,316	1	,251	1,239	1	,266	1,239	1	,266

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Qx_urgente	-,275	,240	1,307	1	,253	,760	,475	1,217

Estancia hospitalaria

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
907,189	1,066	1	,302	,994	1	,319	,994	1	,319

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Estancia	,007	,007	1,068	1	,301	1,007	,994	1,020

Riesgo anestésico (ASA)

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
900,128	8,238	1	,004	8,055	1	,005	8,055	1	,005

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
ASA	,361	,126	8,195	1	,004	1,434	1,120	1,836

Número de intervenciones quirúrgicas

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
893,649	12,144	1	,000	14,534	1	,000	14,534	1	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Numero_operaciones	-,401	,116	11,982	1	,001	,670	,534	,840

Localización del tumor primario

Codificaciones de variables categóricas^a

	Frecuencia	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Localización_primario ^b									
0=Ciego	14	1	0	0	0	0	0	0	0
1=Colon ascendente	18	0	1	0	0	0	0	0	0
2=Ángulo hepático	5	0	0	1	0	0	0	0	0
3=Colon transverso	5	0	0	0	1	0	0	0	0
4=Ángulo esplénico	4	0	0	0	0	1	0	0	0
5=Colon descendente	7	0	0	0	0	0	1	0	0
6=Sigma	47	0	0	0	0	0	0	1	0
7=Unión recto-sigma	38	0	0	0	0	0	0	0	1
8=Recto	30	0	0	0	0	0	0	0	0

a. Variable de categoría: Localización_primario (Localización_primario)

b. Codificación de parámetros de indicador

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
900,888	8,850	8	,355	7,294	8	,505	7,294	8	,505

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Localización_primario			8,417	8	,394			
Nombre de variable	,879	,376	5,451	1	,020	2,408	1,152	5,037
Localización_primario(1)								
Nombre de variable	,044	,410	,012	1	,914	1,045	,468	2,332
Localización_primario(2)								
Nombre de variable	,182	,510	,127	1	,722	1,199	,441	3,261
Localización_primario(3)								
Nombre de variable	-,181	,624	,084	1	,772	,834	,245	2,837
Localización_primario(4)								
Nombre de variable	,828	,628	1,740	1	,187	2,288	,669	7,829
Localización_primario(5)								
Nombre de variable	-,152	,625	,060	1	,807	,859	,252	2,921
Localización_primario(6)								
Nombre de variable	,122	,314	,152	1	,697	1,130	,611	2,089
Localización_primario(7)								
Nombre de variable	,180	,306	,349	1	,555	1,198	,658	2,180
Localización_primario(8)								

T

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
907,969	,211	1	,646	,213	1	,644	,213	1	,644

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
T	,071	,154	,211	1	,646	1,073	,794	1,452

N

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
902,311	5,846	1	,016	5,871	1	,015	5,871	1	,015

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
N	,320	,133	5,779	1	,016	1,377	1,061	1,787

Tipo histológico

Codificaciones de variables categóricas^a

		Frecuencia	(1)	(2)	(3)
Tipo_histologico ^b	0=Carcinoma epidermoide	1	1	0	0
	1=Adenocarcinoma común	132	0	1	0
	2=Adenocarcinoma mucosecretor	34	0	0	1
	3=Neuroendocrino	1	0	0	0

a. Variable de categoría: Tipo_histologico (Tipo_histologico)

b. Codificación de parámetros de indicador

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
902,443	5,833	3	,120	5,739	3	,125	5,739	3	,125

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Tipo_histologico			5,540	3	,136			
Nombre de variable Tipo_histologico(1)	-,584	1,419	,169	1	,681	,558	,035	9,000
Nombre de variable Tipo_histologico(2)	-1,054	1,012	1,085	1	,298	,349	,048	2,533
Nombre de variable Tipo_histologico(3)	-1,614	1,039	2,410	1	,121	,199	,026	1,527

Grado de diferenciación

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
893,503	14,681	1	,000	14,680	1	,000	14,680	1	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Grado_diferenciación	,713	,186	14,696	1	,000	2,040	1,417	2,938

Cambios histológicos

Codificaciones de variables categóricas^a

		Frecuencia	(1)	(2)
Cambios_histologicos ^b	0=No	154	1	0
	1=Desdiferenciación	9	0	1
	2=Diferenciación	5	0	0

a. Variable de categoría: Cambios_histologicos (Cambios_histologicos)

b. Codificación de parámetros de indicador

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
908,168	,014	2	,993	,014	2	,993	,014	2	,993

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Cambios_histologicos			,014	2	,993			
Nombre de variable Cambios_histologicos(1)	,058	,513	,013	1	,910	1,060	,388	2,897
Nombre de variable Cambios_histologicos(2)	,042	,628	,004	1	,947	1,043	,305	3,568

Sicrónico-Metacrónico

Codificaciones de variables categóricas^a

		Frecuencia	(1) ^c
Sincrometacronismo ^b	0=Sicrónico	142	1
	1=Metacrónico	25	0

a. Variable de categoría: Sincrometacronismo (Sincrometacronismo)

b. Codificación de parámetros de indicador

c. Se ha recodificado la variable (0,1), de manera que sus coeficientes no serán los mismos que para la codificación del indicador (0,1).

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
889,983	7,456	1	,006	8,389	1	,004	8,389	1	,004

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Sincrometacronismo	,771	,288	7,157	1	,007	2,162	1,229	3,802

Volumen de metástasis

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
683,714	25,734	1	,000	19,976	1	,000	19,976	1	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Volumen_MTX	,001	,000	23,558	1	,000	1,001	1,001	1,002

PCI

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
104,849	2,170	1	,141	2,056	1	,152	2,056	1	,152

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
PCI	,028	,020	2,105	1	,147	1,029	,990	1,069

Residuo tumoral tras cirugía

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
75,375	16,297	1	,000	12,990	1	,000	12,990	1	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Residuo	,750	,207	13,069	1	,000	2,117	1,410	3,179

Complicaciones Clavien-Dindo

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
438,915	9,327	1	,002	9,035	1	,003	9,035	1	,003

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Complicaciones_Clavien	,402	,132	9,249	1	,002	1,495	1,154	1,937

Recurrencia local

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
843,960	,465	1	,495	,426	1	,514	,426	1	,514

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Recurrencia_local	-,288	,423	,462	1	,497	,750	,327	1,719

Análisis multivariante de toda la población

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
389,904	43,623	7	,000	49,301	7	,000	49,301	7	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	,022	,014	2,597	1	,107	1,023	,995	1,051
ASA	,305	,238	1,634	1	,201	1,356	,850	2,164
Numero_operaciones	-,585	,158	13,689	1	,000	,557	,409	,759
N	,323	,191	2,849	1	,091	1,381	,949	2,011
Grado_diferenciación	,868	,319	7,381	1	,007	2,381	1,273	4,453
Sincrometacronismo	,719	,497	2,090	1	,148	2,052	,774	5,441
Complicaciones_Clavien	,540	,138	15,296	1	,000	1,716	1,309	2,249

Análisis multivariante en el grupo de Metástasis sistémicas

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
287,490	54,371	8	,000	52,986	8	,000	52,986	8	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	,014	,019	,594	1	,441	1,014	,978	1,052
ASA	,261	,283	,853	1	,356	1,299	,746	2,261
Numero_operaciones	-,764	,199	14,679	1	,000	,466	,315	,688
N	,081	,235	,118	1	,731	1,084	,684	1,717
Grado_diferenciación	1,654	,479	11,936	1	,001	5,228	2,045	13,360
Sincrometacronismo	,705	,555	1,610	1	,205	2,023	,681	6,011
Complicaciones_Clavien	,657	,156	17,844	1	,000	1,929	1,422	2,617
Volumen_MTX	,001	,000	4,997	1	,025	1,001	1,000	1,002

Análisis multivariante grupo de Carcinomatosis peritoneal

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo^a

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.
,602	32,333	7	,000	38,931	7	,000	38,931	7	,000

a. Bloque inicial número 1. Método = Introducir

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Edad	,192	,474	,165	1	,685	1,212	,479	3,066
ASA	-6,405	6,646	,929	1	,335	,002	,000	750,653
Numero_operaciones	-1,598	5,521	,084	1	,772	,202	,000	10129,648
N	3,872	4,577	,715	1	,398	48,032	,006	378338,848
Grado_diferenciación	2,636	3,428	,591	1	,442	13,958	,017	11558,136
Sincrometacronismo	.	.	.	0
Complicaciones_Clavien	6,408	4,533	1,998	1	,157	606,872	,084	4382034,699
Residuo	8,167	5,832	1,961	1	,161	3524,317	,038	324773754,770

CURRÍCULUM VITAE PROFESIONAL

- Nombre y apellidos: **Javier Rodríguez del Campo**
- Fecha de nacimiento: 8/10/1984 Lugar: Madrid
- Teléfono: **661065277**
- E-mail: drodriguezdelcampo@gmail.com



TITULACIONES Y MÉRITOS OBTENIDOS:

- Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (2002 – 2008).**
- Médico Interno Residente en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, vía de acceso mediante examen MIR en 2009 obteniendo el puesto 814**
- Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo (2014)**
- Facultativo Especialista de Área en el Hospital del Oriente de Asturias (desde Mayo de 2014)**

ACTIVIDAD ASISTENCIAL:

-Participación activa e implicación directa en los siguientes programas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid:

1. **Tratamiento multimodal de la carcinomatosis peritoneal mediante cirugía citorreductora de máximo esfuerzo y aplicación de quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)**
2. **Tratamiento de los tumores localmente avanzados mediante cirugía de resección y aplicación de radioterapia intraoperatoria (IORT)**
3. **Trasplante hepático**
4. **Cirugía Tiroidea y Paratiroidea en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria**

-Participación activa en el **Comité Multidisciplinar de Tumores** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

ACTIVIDAD FORMATIVA:

***Curso 2009/2010**

- Rotación en la **Unidad de Cuidados Intensivos** del HGUGM
- Rotación en el **Servicio de Reanimación y pacientes críticos** del HGUGM
- Curso de **Metodología básica en Investigación Biomédica**
- Curso de **Bioética**
- Curso de **Gestión clínica y calidad asistencial**
- Curso de formación básica en **Protección Radiológica**
- Curso de **Cirugía básica menor de Urgencias** en el HGUGM
- Curso de **material de sutura** de la AEC en la sede de la AEC
- Curso de iniciación práctica a la **Cirugía Endoscópica** de la AEC en H. Fundación de Alcorcón y H. Puerta de Hierro de Madrid.

***Curso 2010/2011**

- Curso “**Advanced Trauma Life Support**” (ATLS) del “**American College of Surgeons**”
- Rotación en la **Unidad de Endoscopias** del HGUGM
- Rotación en el **Servicio de Radiodiagnóstico** del HGUGM
- Curso de **Cirugía de la Hernia Inguinal** de la AEC

***Curso 2011/2012**

- Rotación en el **Servicio de Urología** del HGUGM
- Rotación en el **Servicio de Cirugía Torácica** del HGUGM

***Curso 2012/2013**

- Congreso de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad** en Madrid en Marzo de 2013
- Rotación en la **Sección de Cirugía de Cuello y Mama de la Fundación Jiménez Díaz** de Madrid

-Rotación en el **Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar Periférica** del HGUGM

-Curso de **Suturas Laparoscópicas en animales de experimentación en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón** de Cáceres

-Curso de **Cirugía Bariátrica en el Hospital de Bellvitge**

-Curso de **Coloproctología** para residentes de la AEC

***Curso 2013/2014**

-**Congreso de la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica** en Alicante

-**Reunión Nacional de Cirugía** en Burgos

-Curso de **Cirugía Hepatobiliopancreática** para residentes de la AEC

-Curso de **Cirugía Endocrina** para residentes de la AEC

-Curso de **Cirugía Esófago-Gástrica** para residentes de la AEC

ACTIVIDAD INVESTIGADORA:

***Autorías:**

-Comunicación oral en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica 2013: **“Cáncer Colorrectal estadio IV: diferencias en pronóstico y supervivencia dependiendo de si se presenta con carcinomatosis peritoneal aislada o con metástasis viscerales a distancia”**

-Presentación de vídeo en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica 2013: **“Exenteración pélvica laparoscópica con radioterapia intraoperatoria en tumores sincrónicos de recto y vejiga”**

***Coautorías:**

-Publicación en European Journal of Surgical Oncology en 2013: **“Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: Upfront therapy, at first recurrence, or later?”**

-Comunicación oral en el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica 2013: **“¿Existe algún beneficio en la realización de**

procedimiento iterativos de CR+HIPEC en la carcinomatosis de tumores mucinosos apendiculares?”

-Póster en Congreso Europeo de la European Society of Surgical Oncology 2012: **“Retroperitoneal pseudomixoma peritonei: a different behaviour, a different approach”**

-Póster en Congreso Europeo de la European Society of Surgical Oncology 2012: **“Cytoreductive surgery and hypertermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, first recurrence or later?”**

-Publicación en la revista Cirugía Española en 2014: **“Mielolipoma gigante presacro”**

ACTIVIDAD DOCENTE:

-**Colaboración con la Universidad Complutense de Madrid** ejerciendo la docencia con estudiantes de Medicina de tercer, cuarto, quinto y sexto curso que realizan prácticas clínicas en el HGUGM

-**Realización de sesiones monográficas y revisiones bibliográficas** sobre temas de actualidad en cirugía, impartidas en el Servicio de Cirugía General III del HGUGM

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Parrilla P, Landa JI. Cirugía AEC. 2nd ed. Panamericana; 2009.
2. Abdalia E, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of Surgical Oncology*. 2006 Octubre; 10: p. 1271-80.
3. Rees M, Tekkis PP, Welsh F, O'Rourke T, John T. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008; 1: p. 125-35.
4. Piso P, Arnold D. Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 47: p. 802-8.
5. Jayne, D. The molecular biology of peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 2003;32: p. 219-25.
6. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer; 2010.
7. Geoghegan J, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1999;86: p. 158-69.
8. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12: p. 165-92.
9. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis. Comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: p. 1341-8.

10. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: principles of management. Sugarbaker PH (Ed). Kluwer Academic Publishers. 1996; p. 359.
11. Dimou A, Syrigos K, Wasif Saif M. Disparities in colorectal cancer in African-Americans vs Whites: before and after diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2009; 30: p. 3734-43.
12. Taby R, Issa JP. Cancer epigenetics. *CA Cancer J Clin.* 2010; 6: p. 376-92.
13. MacFarlane A, Stover PJ. Convergence of genetic, nutritional and inflammatory factors in gastrointestinal cancers. *Nutr Rev.* 2007; 12: p. 157-66.
14. Schneckenger M, Diederich M. Epigenetics Offer New Horizons for Colorectal Cancer Prevention. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2012 Marzo; 1: p. 66-81.
15. Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 2: p. 69-90.
16. Van Custem E, Nordlinger B, Adam R, Kohne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006; 14: p. 2212-21.
17. Choti M. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic

colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002; 6: p. 759-66.

18. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer.* 2007; 14: p. 2037-45.
19. Bridget NF, Fischer CP. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 1: p. 48–58.
20. Ceelen W, Bracke ME. Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol.* 2007; 10: p. 72-9.
21. Gerber SA, Rybalko VY, Bigelow CE, Lugade AA, Foster TH, Frelinger JG, Lord EM. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *Ann J Pathol.* 2006; 169: p. 1739-52.
22. Sugarbaker, PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langebecks Arch Surg.* 1999; 384: p. 576-87.
23. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, Baratti D, Bartlett D, Barone R, Barrios P, Bieligk S, Bretcha-Boix P,

Chang CK, Chu F, Chu Q, Daniel S, de Bree E, Deraco M, Dominguez-Parra L, Elias D, Flynn R, Foster J, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: p. 128-33.

24. Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, Koslowe P, von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg*. 1996; 20: p. 585-92.
25. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27: p. 681-5.
26. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH, Wolff BG. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1992; 174: p. 27-32.
27. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastases (liver and lung). *Surg Clin N Am*. 2002; 82: p. 1075-90.
28. Brister S, de Varennes B, Gordon PH, Sheiner NM, Pym J. Contemporary operative management of pulmonary metastases of colorectal origin. *Dis Colon Rectum*. 1988; 31: p. 786-92.

29. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352: p. 476-87.
30. Blalock, A. Recent advances in surgery. *N Engl J Med.* 1994; 231: p. 261-7.
31. Lizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, Shibuya K, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82: p. 254-60.
32. Go PH, Klaassen Z, Meadows MC, Chamberlain RS. Gastrointestinal cancer and brain metastasis: a rare and ominous sign. *Cancer.* 2011; 117: p. 3630-40.
33. Katoh M, Unakami M, Hara M, Fukuchi S. Bone metastasis from colorectal cancer in autopsy cases. *J Gastroenterol.* 1995; 30: p. 615-8.
34. Roth ES, Fetzler DT, Barron BJ, Joseph UA, Gayed IW, Wan DQ. Does colon cancer ever metastasize to bone first? a temporal analysis of colorectal cancer progression. *BMC Cancer.* 2009; 7: p. 274.
35. StatBite. At what stage are colorectal cancer patients diagnosed? *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: p. 1114.
36. Ganesh B, Talole S, Dikshit R. A case-control study on diet and colorectal cancer from Mumbai. *Cancer Epidemiolo.* 2009; 33: p. 189-93.
37. Nordling, CO. A new theory on the cancer-inducing mechanism. *British*

Journal of Cancer. 1953 Marzo; 1: p. 68-72.

38. Knudson, AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971 Abril; 4: p. 820-3.
39. Centelles, JJ. General Aspects of Colorectal Cancer. ISRN Oncology. 2012; 68: p. 1-19.
40. Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of french women of the national education system (E3N). Am J Epidemiol. 2006; 164: p. 1085-93.
41. Kundu J, Surh YJ. Review Inflammation: gearing the journey to cancer. Mutat Res. 2008 Agosto; 1-2: p. 15-30.
42. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut. 2001; 4: p. 526-35.
43. KK, Tsilidis. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. Cancer causes control. 2011; 21: p. 1-10.
44. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterol. 1985; 89: p. 328-36.
45. Wilcox GM, Beck JR. Early invasive carcinoma in colonic polyps. Cancer. 1986; 57: p. 160-71.
46. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic

assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73: p. 2680-6.

47. Colina F, Ibarrola, C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma colorrectal. *Revista Española de Patología*. 2004; 1: p. 73-90.
48. Ben-Ishay O, Peled Z, Othman A, Brauner E, Kluger Y. Clinical presentation predicts the outcome of patients with colon cancer. *World J Gastrointest Surg*. 2013; 4: p. 104-9.
49. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colorectal Cancer Screening. 2013.
50. Tejada, M. Estadificación del cáncer digestivo por ecoendoscopia. *Revista Española de Ecografía Digestiva*. 2006; 12.
51. Lincender-Cvijetic L, Banjin-Cardzic B, Vegar-Zubovic S, Vrcic D. Radiological imaging of rectal cancer. *Acta Medica Academica*. 2012; 41: p. 199-209.
52. Ahn D, Macrae, FA, Bendell, J. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer. *UpToDate*. 2013 Octubre.
53. Kumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, Claussen CD, Bruecher B, Koenigsrainer A, Pfannenberg C. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG

PET/CT and MRI. *Abdom Imaging*. 2013; 38: p. 64-71.

54. Van Custem, E, Nordlinger, B, Cervantes, A. Rougier on behalf of European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*. 2006; 42: p. 2212-21.
55. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Br J Surg*. 1997; 84: p. 977-80.
56. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004; 239: p. 818-25.
57. Hugues KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery*. 1986; 100: p. 278-84.
58. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986; 73: p. 727-31.
59. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230: p. 309-

18.

60. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000; 231: p. 487-99.
61. Pawlik T. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005; 241: p. 715-24.
62. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003; 90: p. 567-74.
63. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12: p. 900-9.
64. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002; 137: p. 675–80.
65. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, Emile JF, Bismuth H. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg.* 2000; 232: p. 665-72.

66. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2003; 237: p. 208-17.
67. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004; 240: p. 644–57.
68. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, Vellone M, Giuliente F, Nuzzo G, Barone C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004; 15: p. 933–9.
69. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000; 232: p. 777-85.
70. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: p. 1059-69.
71. Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med.* 2005; 56: p. 139-56.
72. Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Guía clínica para el tratamiento quirúrgico

de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. 2011.

73. Sugarbaker, PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221: p. 29-42.
74. Sugarbaker, PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *Nippon Med Sch.* 2000; 67: p. 5-8.
75. Dubé P, Lasser P, Elias D. Traitement de la carcinose peritoneale d'origine colorectal. *J Chir.* 1997; 134: p. 233-6.
76. Elias D, Dube P, Bonvalot S, Meshaka P, Manai M, Cavalcanti A, Lasser P. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery follow-ed by immediate postoperative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterol.* 1999; 46: p. 360-3.
77. Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarría I, Martínez de Lecea C, Magrach L, Gil A, Echevarría J. Carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Estado actual del tratamiento. Revisión y puesta al día. *Rev Esp Enf Dig.* 2005; 10: p. 716-37.
78. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, Lee PH. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: p. 786-94.
79. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Okuda J, Takeshita A, Shibayama Y, Tanigawa N.

Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastases. *BMC Surg.* 2010; 10: p. 27.

80. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: p. 2411-21.
81. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, Parks RW, Choti MA, Wigmore SJ, Gruenberger T, Pawlik TM. Resection of colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18: p. 1380-8.
82. EK, Abdalla. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg.* 2009; 197: p. 737-9.
83. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009: clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28: p. 493-508.
84. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, Noya G, Abraha I. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases

from colorectal cancer. *Cochrane Database Sys Rev.* 2012; 6: CD006317.

85. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, Fuchs C, Ramanathan RK, Williamson SK, Morton RF, Findlay BP. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup. *Ann Oncol.* 2005; 16: p. 425-9.
86. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild type colorectal liver limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Disease.* 2012; 27: p. 997-1004.
87. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, Caraglia M, Di Maio M, Flotta D, Tassone P, Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep.* 2012; 27: p. 1849-56.
88. Bilchik A, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol.* 2008; 26: p. 5320-1.
89. Van Vledder M, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: p. 1691-1700.
90. Sargent D, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, Porschen R, Saltz LB, Rougier P, Tournigand C, Douillard JY, Stephens RJ, Grothey A, Goldberg RM. Pooled safety and efficacy analysis

examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: p. 1948-55.

91. Kabbinavar F, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: p. 3706-12.
92. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: p. 2013-9.
93. Mazedo LT, Bacellar A, Deeke A. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis in chemotherapy subgroups. *BMC Cancer.* 2012; 12: p. 89.
94. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305: p. 487-94.
95. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Novotny W, Sarkar S, Hurwitz H. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with

bevacizumab. *J Surg Oncol*. 2005; 91: p. 173-80.

96. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S, Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: p. 672-80.
97. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38: p. 618-25.
98. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, Vermorken JB, Viret F, Glimelius B, Gallerani E, Hendlisz A, Cats A, Moehler M, Sagaert X, Vlassak S, Schlichting M, Ciardiello F. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: p. 2861-8.
99. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360: p. 1408-17.
100. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S,

Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011; 29: p. 2011-9.

101. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: p. 663-71.

102. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting S, Koralewski P. Biomarkers predictive for outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line FOLFOX4 plus or minus cetuximab: updated data from the OPUS study. *J Clin Oncol.* 2010; 103: p. 1765-72

103. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert J. Final results froms PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2011; 31: p. 4697-4705

104. Ooi A, Takehana T, Li X, Suzuki S, Kunitomo K, Iino H, Fujii H, Takeda Y, Dobashi Y. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in

situ hybridation study. *Mod Pathol.* 2004; 17: p. 895-904.

105. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Köhne CH. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012; 48: p. 1466-75.
106. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol.* 2010; 11: p. 753-62.
107. Freedman-Cass, D. NCCN guidelines for colon and rectum cancer (edición latina versión 3). NCCN guidelines. 2013.
108. Covey A, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S, Sofocleous CT, D'Angelica M, Getrajdman GI, DeMatteo R, Kemeny NE, Fong Y. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2008; 247: p. 451-5.
109. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, Rizk N, Bains MS, Dycoco J, D'Amico TA, Harpole DH, Kemeny N, Rusch VW,

Downey R. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: p. 1684-8.

110. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, Curley SA, Mehran RJ, Abdalla EK. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg.* 2011; 213: p. 62-9.

111. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal metastases of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: p. 2426-32.

112. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010; 116: p. 5608-18.

113. Weissberger A, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *JAMA.* 1955; 159: p. 1704-7.

114. Dedrick R, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Tret Rep.* 1978; 62: p. 1-9.

115. Katz MH, Barone RM. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12: p. 673-88.
116. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, McQuellon R, Geisinger KR, Loggie BW. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arc Surg.* 2003; 138: p. 26-33.
117. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery.* 1985; 98: p. 414-21.
118. Gilly, P. Chimio- hyperthermie intra-peritoneale (CHIP) dans le traitement des carcinoses peritoneales d'origine digestive. Rapport d'une observation et données physiopathologiques. *J Chir.* 1990; 127: p. 95-8.
119. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12: p. 689-801.
120. Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Kobayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg.* 2000; 24: p. 507-11.
121. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer*

Res. 1980; 40: p. 2563-5.

122. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: p. 186-91.
123. De Bree E, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. Review article. *Surg Oncol*. 2000; 79: p. 46-61.
124. Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarria I, Magracha L. Segunda cirugía (second look) después de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal en la carcinomatosis por cáncer colorrectal: análisis de factores pronósticos. *Cir Esp*. 1997; 61: p. 240-5.
125. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005; 3: p. 1-10.
126. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; 240: p. 205-13.
127. Manterola D, Moraga J, Urrutia S. Morbilidad postoperatoria en pacientes con hidatidosis hepática no complicada. Utilización de una propuesta de clasificación de complicaciones. *Rev Chil Cir*. 2010; 4: p. 362-8.
128. US Agency for Health Research and Quality. www.ahrq.gov. .
129. Lifante JC, Glehen O, Cotte E, Beaujard AC, Gilly FN. Natural History of

Peritoneal Carcinomatosis from Digestive Origin. Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach. Wim Ceelen, ed. 2007: p. 119-29.

130. Debusne H, Ceelen W. Mucinous differentiation in colorectal cancer: molecular, histological and clinical aspects. *Acta Chir Belg.* 2013; 113: p. 385-90.
131. Labianca, R. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010; 74: p. 106–33.
132. Douliard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000; 355: p. 1041–7.
133. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18: p. 2938–47.
134. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: p. 23-30.

135. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial. *Br J Cancer*. 2006; 94: p. 798–805.
136. Grothey A, Sugrue M, Purdie D, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Association between exposure to bevacizumab (BV) beyond first progression (BBP) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from a large observational study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2007; 25: p. 4036.
137. Ismaili, N. Treatment of colorectal liver metastases. *World J Surgl Oncol*. 2011; 9: p. 1-12.
138. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, Grothey A, Vauthey JN, Nagorney DM, McWilliams RR. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009; 27: p. 3677-83.
139. Fong Y. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 1997; 15: p. 938–46.
140. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival

after hepatic resection of colorectal cancer metastases. *Cancer*. 2009; 115: p. 752–9.

141. Sardón, J. Prognosis of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2010; 1: p. 3-7.

142. Assersohn L, Norman A, Cunningham D, Benepal T, Ross PJ, Oates J. Influence of metastatic site as an additional predictor for response and outcome in advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 1999; 79: p. 1800-5.

143. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivpoire M, Baulieux J. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecological malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 88: p. 358-63.

144. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002; 89: p. 1545-50.

145. Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, Scheithauer W, Rougier P, Palmer M, Wils J, Baron B, Pignatti F, Schöffski P, Micheel S, Hecker H. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*. 2002; 13: p. 308-17.

146. Bloemendaal A, Verwaal VJ, van Ruth S, Boot H, Zoetmulder FA. Conventional surgery and systemic chemotherapy for peritoneal

carcinomatosis of colorectal origin a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31: p. 1145-51.

147. Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, Rutten HJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol.* 2011; 22: p. 2250–6.
148. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40: p. 256–60.
149. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: p. 3737-43.
150. Chua T, Esquivel J, Pelz JO, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastasis from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2013; 107: p. 566–73.
151. Levine EA, Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, Loggie BL, Votanopoulos KI. Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy: Experience with 1,000 Patients. *J Am Coll Surg.* 2014; 218: p. 573-87.
152. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy for selected patients with peritoneal

metastasis from colorectal cancer: a new standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* 2012; 13: p. 362–9.

153. Ishida H, Kumamoto K, Ishibashi K, Hatano S, Matsuzawa T, Okada N, Kumagai Y, Baba H, Haga N. Should isolated peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer be sub-classified into stage IVB in era of modern chemotherapy? *Tech Coloproctol.* 2013; 17: p. 647-52.
154. Scoggins C, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp D, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6: p. 651-7.
155. Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol.* 2008; 19: p. 1829-35.
156. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, O'Riordain DS. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg.* 2001; 88: p. 1352-6.
157. Nicoud IB, Jones CM, Pierce JM, Earl TM, Matrisian LM, Chari RS, Gorden DL. Warm Hepatic Ischemia-Reperfusion Promotes Growth of Colorectal Carcinoma Micrometastases in Mouse Liver via Matrix Metalloproteinase-9 Induction. *Cancer Res.* 2007; 15: p. 2720.
158. Freitas K, Natali AJ, Lunz W, Cardoso KL, Leite RP, Dolder H, Pinto SL. Colon cancer and swimming exercise: effect on wistar rat testes. *Braz Arch Biol.* 2013; 4: p. 557-66.

159. Liu P, Lu Y, Liu H, Wen W, Jia D, Wang Y, You M. Genome-Wide Association and Fine Mapping of Genetic Loci Predisposing to Colon Carcinogenesis in Mice. *Mol Cancer Res.* 2012; 10: p. 66-74.
160. Burke D, Fordy C, Earlam SA, Allen-Mersh TC. Hepatic arterial cannulation for regional chemotherapy is safe in patients with a liver metastasis volume of less than 1 litre. *Br J Cancer.* 1997; 75: p. 1213-6.
161. Boda-Heggemann J, Dinter D, Weiss C, Frauenfeld A, Siebenlist K, Attenberger U, Ottstadt M, Schneider F, Hofheinz RD, Wenz F, Lohr F. Hypofractionated image-guided breath-hold SABR (Stereotactic Ablative Body Radiotherapy) of liver metastases – clinical results. *Radiation Oncology.* 2012; 92: p. 1-9.
162. Peltz JO, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2009; 99: p. 9-15.
163. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, Baumgartner JM, Berri R, Bretcha-Boix P, Deraco M, Flores-Ayala G, Glehen O, Gomez-Portilla A, González-Moreno S, Goodman M, Halkia E, Kusamura S, Moller M, Passot G, Pocard M, Salti G, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2014; 110: p. 656-60

164. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the Peritoneal Surface Disease Severity Score on Survival in Patients with Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009; 5: p. 1330-6.
165. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and chemotherapy. *Ann Surg*. 1995; 21: p. 124-32.
166. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001; 92: p. 71-6.
167. Sugarbaker P. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43: p. 15-25.
168. Oñate-Ocaña LF, Montesdeoca R, López-Graniel CM, Aiello-Crocifoglio V, Mondragón-Sánchez R, Cortina-Borja M, Herrera-Goepfert R, Oros-Ovalle C, Gallardo-Rincón D. Identification of Patients with High-risk Lymph Node-negative Colorectal Cancer and Potential Benefit from Adjuvant Chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34: p. 323–8.
169. Derwinger K, Gustavsson B. A study of lymph node ratio in stage IV colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2008; 6: p. 127.
170. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in

colorectal cancer. *Acta Oncologica*. 2010; 49: p. 57-62.

171. Cokmert S, Ellidokuz H, Demir L, Fuzun M, Astarcioglu I, Aslan D, Yilmaz U, Oztop I. Survival Outcomes of Liver Metastasectomy in Colorectal Cancer Cases: A Single-Center Analysis in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 13: p. 5195-200.
172. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, Pulitanò C, Gavazzi F, Ferla G, Di Carlo V, Staudacher C. Analysis of Prognostic Factors Influencing Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *World J Surg*. 2008; 32: p. 93-103.
173. Zhang BB, Chen TT, Wei QZ, Wang GC, Lu M. Risk Factors for Survival after Colorectal Cancer Resection. *Hepato-Gastroenterology*. 2013; 60: p. 528-32.
174. Huang CQ, Feng JP, Yang XJ, Li Y. Cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis from colo-rectal cancer: a case control study from a chinese center. *J Surg Oncol*. 2014; 109: p. 730-9.
175. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg*. 1976; 111: p. 330-4.
176. Metsurvey. LiverMetSurvey. Statistics December. 2013.
177. Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The Evolution of Liver-Directed Treatments for Hepatic Colorectal Metastases. *Oncology*. 2014; 28: p.

991-1003.

178. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002; 236: p. 397-407.
179. Loggie BW, Fleming RA. Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: p. 221-33.
180. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, Levine EA. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10: p. 155-62.