

# Revista Colombiana de Cancerología

# 3

ISSN 0123-9015  
e-ISSN 2346-0199

Julio / 2023

Suplemento

**1er Simposio**

Volumen 27

**Especialistas** en formación  
del Instituto Nacional de Cancerología – Colombia



Jueves y viernes

**15-16**

SEPTIEMBRE

2022



Instituto Nacional  
de Cancerología  
Colombia  
Por el control del cáncer

### **Imagen de portada**

Médicos Especialistas en Formación, Instituto Nacional de Cancerología, 2022.

### **Cover image**

Medical Specialists in Training, Instituto Nacional de Cancerología, 2022.

## COMITÉ DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

### Editores asociados

**Alvaro Quintero Posada**

Subdirector General de Investigaciones y Salud Pública  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

**Carlos Alfonso Duarte**

Facultad de Medicina, Posgrado  
Cirugía Oncológica, Universidad Militar  
Nueva Granada. Colombia

**Carlos Andrés Carvajal**

Unidad Funcional Cirugía de Tórax,  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

**Carlos Arturo Hernández**

Instituto Nacional de Salud.  
Colombia

**Carmen García-Macías**

Servicio de Patología Molecular  
Comparada, Centro de Investigación  
del Cáncer- IBMCC. Universidad de  
Salamanca-CSIC. España

**Diego Felipe Ballén**

Unidad de Oncología Clínica,  
Instituto Nacional de Cancerología,  
Colombia

**Enrique Cadena-Piñeros**

Dpto Cirugía, Unidad de  
Otorrinolaringología, Facultad de  
Medicina, Universidad Nacional de  
Colombia. Colombia

**Herney Andrés García**

Sección Urología, Epidemiología e  
Investigación Clínica, Universidad del  
Valle. Colombia

**Humberto Martínez-Cordero**

Unidad de Hemato-Oncología. Centro de  
Excelencia en Mieloma Múltiple (CEMMINC),  
Instituto Nacional de Cancerología,  
Colombia

**Jean Paul Vernot**

Instituto de Investigaciones  
Biomédicas, Facultad de Medicina,  
Universidad Nacional de Colombia.  
Colombia

**Jovanny Zabaleta**

Stanley S. Scott Cancer Center,  
Louisiana, State University Health  
Sciences Center, Louisiana Cancer  
Research Center. U.S.A

**Juan Esteban García**

División de Hematología y Oncología,  
Mayo Clinic Arizona, Scottsdale,  
Arizona. U.S.A.

**Luis Carvajal**

UC Davis Genome Center and  
Department of Biochemistry and  
Molecular Medicine, School of  
Medicine, University of California,  
Davis. U.S.A.

**Luis Felipe Torres**

Grupo Radioterapia Oncológica,  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

**M. Constanza Camargo**

Earl Stadtman Investigator, Division  
of Cancer Epidemiology and Genetics,  
National Cancer Institute. U.S.A.

**María Mercedes Bravo**

Grupo Biología del Cáncer,  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

**Marion Piñeros**

Cancer Surveillance Section,  
International Agency for Research on  
Cancer. France

**Mónica Molano**

Medical Scientist. The Royal Women's  
Hospital. Australia

**Raúl Murillo**

Director Centro Javeriano de Oncología,  
Hospital Universitario San Ignacio.  
Colombia

**Ricardo Sánchez**

Instituto de Investigaciones Clínicas,  
Facultad de Medicina, Universidad  
Nacional de Colombia. Colombia

**Sandra Milena Quijano**

Grupo de Inmunobiología y  
Biología Celular, Departamento de  
Microbiología, Pontificia Universidad  
Javeriana. Colombia

**Stefano Vinaccia Alpi**

Grupo de Investigación Calidad de vida  
y Bienestar psicológico en contextos  
clínicos de la salud y ambientes  
psicosociales, Universidad Santo  
Tomás. Colombia

### Editora jefe

**Carolina Wiesner Ceballos**

Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

### Editora asistente

**Martha Patricia Rojas Hurtado**

Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

### Secretaria del Comité

**Luz Mallely Trujillo Jiménez**

Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

### Corrección de estilo

**Gustavo Patiño Díaz**

Corrector de estilo en español  
Colombia

**Erika Tanacs**

Corrector de estilo en inglés  
Colombia

### Diseño y diagramación

**Luz Ángela Aguilar Ortigoza**

Instituto Nacional de Cancerología.  
Colombia

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4102 - Página web: [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co) - correo electrónico: [revista@cancer.gov.co](mailto:revista@cancer.gov.co)

Tarifa postal reducida No 2009-392

El Instituto Nacional de Cancerología se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Estatutaria 1581 de 2012 y el Decreto Reglamentario 1377 de 2013, por los cuales se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en Colombia.

## Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 No. 9-85

Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4102



## La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



SJR

Scimago Journal & Country Rank

latindex

SciELO



## • SUMARIO •

### Editorial

- 279** Un hospital universitario de corazón  
*Carlos Andrés Carvajal-Fierro*

### Artículos originales

- 281** Cirugía asistida por robot en el manejo de las neoplasias gastrointestinales. Resultados de los dos primeros años de implementación en una institución latinoamericana  
*Raúl Eduardo Pinilla-Morales, Silvia Guerrero-Macías, Juliana Restrepo-López, Gustavo Aguirre-Bermúdez, Óscar Guevara-Cruz, Ricardo Oliveros-Wilches*

### Artículos de Revisión

- 291** Actualización en la tamización del cáncer colorrectal  
*Alfonso Márquez-Ustariz, Silvia Guerrero-Macías, Rodrigo Burgos-Sánchez, Jorge Campillo-Pardo, Ada Bustos-Guerrero, Mauricio García-Mora, Juliana Rendón-Hernández*
- 301** Metástasis óseas: Avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico  
*Camilo Soto-Montoya, Luis Carlos Gómez-Mier, Andrea Franco-Betancur, Sergio Andrés Arroyave-Rivera*
- 313** Cirugía de citorreducción en carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal  
*Silvia Guerrero-Macías, Ada Bustos-Guerrero, Alfonso Márquez-Ustariz, Rodrigo Burgos-Sánchez, Jorge Campillo-Pardo, Raúl Eduardo Pinilla-Morales, Mario Abadía-Díaz, Mauricio García-Mora*  
*Reportes de casos*

## CONTENTS

### Editorial

#### A university hospital with a heart

*Carlos Andrés Carvajal-Fierro*

279

### Original articles

#### Robotic-assisted surgery in the management of gastrointestinal neoplasms. Results of the first two years of implementation in a Latin-American Institution

*Raúl Eduardo Pinilla-Morales, Silvia Guerrero-Macías, Juliana Restrepo-López, Gustavo Aguirre-Bermúdez, Óscar Guevara-Cruz, Ricardo Oliveros-Wilches*

281

### Artículos de Revisión

#### Updates in colorectal cancer screening

*Alfonso Márquez-Ustariz, Silvia Guerrero-Macías, Rodrigo Burgos-Sánchez, Jorge Campillo-Pardo, Ada Bustos-Guerrero, Mauricio García-Mora, Juliana Rendón-Hernández*

291

#### Metastatic bone disease: Update in pathogenesis knowledge and pharmacological options

*Camilo Soto-Montoya, Luis Carlos Gómez-Mier, Andrea Franco-Betancur, Sergio Andrés Arroyave-Rivera*

301

#### Cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin

*Silvia Guerrero-Macías, Ada Bustos-Guerrero, Alfonso Márquez-Ustariz, Rodrigo Burgos-Sánchez, Jorge Campillo-Pardo, Raúl Eduardo Pinilla-Morales, Mario Abadía-Díaz, Mauricio García-Mora*

313

## EDITORIAL

### Un hospital universitario de corazón

#### A university hospital with a heart

El 24 de enero de 2023, la Comisión Intersectorial para el Talento Humano de la Salud reconoció al Instituto Nacional de Cancerología (INC) como hospital universitario y es claro que este reconocimiento es un gran logro. Aunque en la práctica, el INC, desde su creación, hace 88 años, ha sido un hospital universitario; sin el reconocimiento, pero de corazón. Es un hospital universitario de corazón porque es una institución que, para cumplir su misión de trabajar por el control integral del cáncer, se dedica a la formación del talento humano que va a llevar todos sus conocimientos a los rincones más alejados del país.

Un hospital universitario de corazón que cuenta con 89 servicios habilitados, 75 % de los cuales son de mediana y alta complejidad. Un hospital universitario de corazón que tiene convenio docencia-servicio con 34 universidades en el país, con una capacidad instalada de 630 cupos estudiantiles para enseñanza diaria simultánea, ocupada en el 2022 en un 46-62 %. Un hospital universitario de corazón que para las prácticas formativas ofrece 567 cupos en 197 programas académicos, de los cuales 48 (24,4 %) están acreditados como de alta calidad educativa. Un hospital universitario de corazón que en 2023 tiene 15 programas de posgrados médico-quirúrgicos oncológicos en convenio con instituciones de educación superior, pero de base en el Instituto, 13 de ellos como segunda especialidad. Un hospital universitario de corazón que cuenta con 224 funcionarios docentes con una experiencia mayor a tres años, de los cuales 24,5 % tienen posgrado en docencia universitaria. Un hospital universitario de corazón, comprometido por la seguridad, la protección y el bienestar de sus estudiantes.

Por estas razones, la idea de llevar a cabo el *1er Simposio de especialistas en formación del Instituto Nacional de Cancerología - Colombia* fue ampliamente

soportada por un INC, que siempre ha mostrado un gran compromiso por la educación y por la difusión del conocimiento. El simposio se realizó entre el 15 y el 16 de septiembre de 2022, se presentaron 32 charlas de especialistas en formación y de docentes asistenciales con gran experiencia en los temas. El simposio fue un éxito, pero la jornada no podía quedar así nada más; se continuó el proceso y los organizadores decidieron que estas revisiones orales fueran plasmadas en el papel y se sometieran para publicación en la *Revista Colombiana de Cancerología*. Algunos manuscritos no pasaron las rigurosas revisiones de pares temáticos y de epidemiólogos, por lo que solo cuatro de estos proyectos fueron aprobados para publicación: un artículo original sobre la implementación de la cirugía asistida por robot en el manejo de las neoplasias gastrointestinales y tres artículos de revisión —uno sobre tamización del cáncer colorrectal, otro sobre avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico de las metástasis óseas y el tercero, sobre cirugía de citorreducción en carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal—. Proyectos fruto del trabajo de personas que a pesar de tener exigencias asistenciales y académicas por ser especialistas en formación, se exigieron aún más y lo hicieron realidad. Hoy estos proyectos se presentan ante ustedes, fieles lectores de la *Revista*. Así que los invito a que los descarguen, los lean, los critiquen de forma constructiva, los difundan por sus redes y los citen.

Para quienes no lo lograron porque se les rechazaron sus proyectos: ¡Ánimo! No se les ha cerrado la puerta. Investigar es difícil, quita tiempo y no tiene grandes remuneraciones, pero no hay nada mejor que el día que recibes la carta de aceptación de un proyecto que llevas años haciendo, no hay nada mejor que cuando alguien menciona tu proyecto o lo cita en su artículo. Días felices como estos pronto vendrán para ustedes, que hoy son especialistas en formación,

y podrán llevar sus proyectos de investigación al resto del país; pronto llegará ese día de felicidad. Las únicas personas a las que nunca se les ha rechazado un artículo son aquellas que no someten sus escritos a las revistas.

Así que ustedes son los que le dan al INC el mejor reconocimiento, cuando después de caminar por sus pasillos, llevan los conocimientos adquiridos a todas las regiones del país, son ustedes los que lo hacen un verdadero hospital universitario, un hospital universitario de corazón.

El futuro le depara muchas cosas buenas al Instituto, debido a que recientemente el Congreso de la República aprobó la Ley 2291 del 17 de febrero de 2023 mediante la cual se transforma la naturaleza jurídica del INC y lo fortalece para continuar haciendo control del cáncer en el país. Una ley que le quita las siglas ESE (de Empresa Social del Estado), pero que no le quita lo más importante, ese gran corazón por el que siempre ha sido un hospital universitario.

**Carlos Andrés Carvajal-Fierro** 

Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.

[ccarvajal@cancer.gov.co](mailto:ccarvajal@cancer.gov.co)



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Cirugía asistida por robot en el manejo de las neoplasias gastrointestinales. Resultados de los dos primeros años de implementación en una institución latinoamericana

### Robotic-assisted surgery in the management of gastrointestinal neoplasms. Results of the first two years of implementation in a Latin-American Institution

Raúl Eduardo Pinilla-Morales<sup>1,2</sup>, Silvia Guerrero-Macías<sup>3</sup>, Juliana Restrepo-López<sup>3</sup>, Gustavo Aguirre-Bermúdez<sup>1</sup>, Óscar Guevara-Cruz<sup>1</sup>, Ricardo Oliveros-Wilches<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad Funcional Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>3</sup> Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Cirugía Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 04/11/2022

Fecha de aceptación: 24/01/2023

Disponible en internet: 27/07/2023

## Resumen

**Objetivos:** La plataforma robótica Da Vinci® para la asistencia de procedimientos quirúrgicos ha sido catalogada como una herramienta de vanguardia en cirugía mínimamente invasiva, así como para el manejo quirúrgico del cáncer de origen gastrointestinal. Actualmente, los datos latinoamericanos sobre cirugía robótica en este escenario son limitados, por lo que el objetivo de este trabajo es dar a conocer la experiencia institucional y los resultados a corto plazo en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia.

**Métodos:** Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de neoplasias gastrointestinales, sometidos a resección robótica asistida, desde octubre de 2017 hasta diciembre de 2019. Para realizar comparaciones entre variables se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney-Wilcoxon.

**Resultados:** En este periodo, 68 pacientes con neoplasias gastrointestinales fueron llevados a resección quirúrgica asistida por robot, 33 tenían neoplasias gastroduodenales; 26, neoplasias colorrectales; 6, neoplasias de esófago y 3, neoplasias pancreáticas. Se encontró que la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron complicaciones intraoperatorias en comparación con los que no las tuvieron (29,0 frente a 24,1,  $p=0,02$ ). La tasa general de conversión a cirugía abierta fue del 7,3%. En los pacientes llevados a cirugía colorrectal, la mediana del IMC fue mayor en quienes requirieron conversión a cirugía abierta (30,5 vs. 22,8,  $p=0,01$ ).

**Conclusiones:** Este informe sugiere que la implementación de la cirugía asistida por robot para neoplasias digestivas seleccionadas es factible y segura en términos de resultados intraoperatorios y posoperatorios tempranos, con resultados oncológicos iniciales adecuados.

**Palabras clave:** América Latina, robótica, neoplasias gastrointestinales, procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos, procedimientos quirúrgicos robotizados

## Citación:

Pinilla-Morales RE, Guerrero-Macías S, Restrepo-López J, Aguirre-Bermúdez G, Guevara-Cruz Ó, Oliveros-Wilches R. Cirugía asistida por robot en el manejo de las neoplasias gastrointestinales. Resultados de los dos primeros años de implementación en una institución latinoamericana. Rev Col Cancerol. 2023;27(Suppl 3):281-90. <https://doi.org/10.35509/01239015.934>

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Correspondencia:

Silvia Guerrero Macías

Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Cirugía Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: [sguerrero623@gmail.com](mailto:sguerrero623@gmail.com)

## Abstract

**Objectives:** The Da Vinci® robotic platform for surgical assistance has been classified as an avant-garde tool in minimally invasive surgery; gastrointestinal cancer surgery has also benefited from its advantages. Currently, Latin American data on robotic surgery in this scenario is limited, so this work aims to describe the institutional experience and short-term outcomes at the Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

**Methods:** This is a retrospective cohort study of patients diagnosed with gastrointestinal neoplasms who underwent robotic-assisted resection from October 2017 to December 2019. The Mann-Whitney-Wilcoxon nonparametric test was used to make comparisons between variables.

**Results:** A total of 68 patients with gastrointestinal neoplasms underwent robotic-assisted surgical resection in this period; 33 patients had gastroduodenal neoplasms, 26 colorectal neoplasms, 6 esophageal neoplasms, and 3 pancreatic neoplasms. We found that the median BMI was significantly higher in patients who had intraoperative complications compared to those who did not (29.0 vs. 24.1;  $p=0.02$ ). The overall conversion rate to open surgery was 7.3%. In patients taken to colorectal surgery, the median body mass index was higher in patients requiring conversion to open surgery (30.5 vs. 22.8;  $p=0.01$ ).

**Conclusions:** This report suggests that the implementation of robotic-assisted surgery for selected digestive malignancies is feasible and safe in terms of intraoperative and early postoperative outcomes, showing adequate initial oncological results.

**Key words:** Latin America, robotics, gastrointestinal neoplasms, minimally invasive surgical procedures, robotic surgical procedures

## Introducción

La centralización de los procedimientos oncológicos complejos ha creado oportunidades de estandarización e innovación, como el uso de la tecnología robótica en las cirugías de cáncer gastrointestinal (1). La disponibilidad del robot quirúrgico Da Vinci® en el 2000 cambió por completo el campo de la cirugía mínimamente invasiva (CMI) (2,3).

La laparoscopia convencional es una alternativa a los procedimientos abiertos para muchas enfermedades oncológicas. Reduce la pérdida de sangre, el dolor posoperatorio y la estancia hospitalaria en comparación con la cirugía abierta. Estos procedimientos han ido aumentando sin que haya diferencias en cuanto a la adecuación de los márgenes de resección y la linfadenectomía, pero con mejores resultados en cuanto a la morbilidad posoperatoria (1,4). Sin embargo, la laparoscopia tiene varias limitaciones técnicas, los instrumentos son rectos y carecen de capacidad de articulación, la visión sobre el campo operatorio es bidimensional y la ergonomía es pobre (1). El robot fue diseñado

para superar estos problemas proporcionando una visión tridimensional ampliada, un filtro de temblores, instrumentos articulados y una mejor ergonomía (5-9), pero las desventajas son el mayor coste y la falta de retroalimentación háptica (1).

Maeso *et al.* realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la seguridad y la eficacia del sistema quirúrgico Da Vinci en la cirugía abdominal y descubrieron que se asociaba con una estancia hospitalaria más corta y una recuperación intestinal más rápida, pero con tiempos de cirugía más largos (6).

La cirugía oncológica gastrointestinal asistida por robot se realiza desde 2017 en el INC, en Bogotá, Colombia. La implementación de esta innovadora herramienta tecnológica en el manejo de pacientes oncológicos requiere un seguimiento continuo de los resultados a corto y largo plazo. El objetivo de este trabajo es reportar la experiencia y los resultados a corto plazo de los pacientes con cáncer gastrointestinal tratados con cirugía asistida por robot en el INC.

## Métodos

Se revisaron retrospectivamente todos los pacientes con neoplasias gastrointestinales que fueron sometidos a cirugía asistida por robot en el INC, desde octubre de 2017, cuando se adquirió el robot Da Vinci® en esta institución, hasta diciembre de 2019. Se revisaron las historias clínicas, las descripciones quirúrgicas y el informe de histopatología y se recogieron las variables en una plataforma Research Electronic Data Capture (REDCap) *software* 7.1.2.

Para las variables operativas, el tiempo de acoplamiento se definió como el tiempo desde la inserción del último trocar hasta el inicio de la conducción del brazo robótico mientras está sentado en la consola; el tiempo de la consola se definió como el tiempo que el cirujano principal condujo el brazo robótico mientras está sentado en la consola y el tiempo operativo total se midió desde la primera incisión hasta el cierre de la piel.

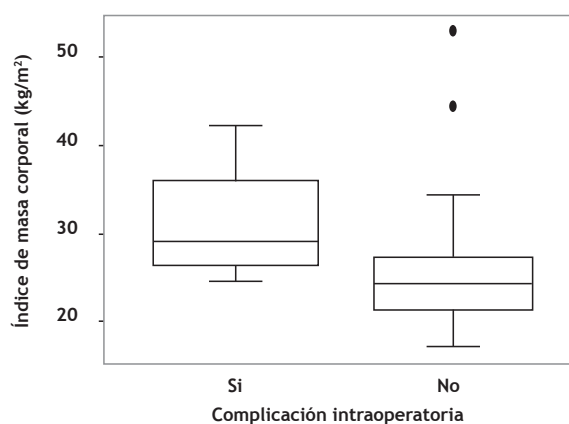
Para el análisis estadístico, los pacientes se dividieron en cuatro grupos: pacientes sometidos a cirugía robótica por neoplasias gastroduodenales, neoplasias colorrectales, neoplasias esofágicas y neoplasias pancreáticas. Los datos se analizaron con el programa SPSS Statistics V 17.0 (SPSS Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.). Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas según la normalidad de los datos. Para realizar comparaciones entre variables se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney-Wilcoxon.

El Comité de Ética en Investigaciones del INC aprobó el protocolo antes de recoger los datos de los pacientes previa verificación del cumplimiento de la normativa vigente en materia de investigación bioética. El número de aprobación del Comité fue CEI-00548-19. Se solicitó el consentimiento informado a los pacientes para la intervención quirúrgica e incluyó un apartado en el que se informa de la posibilidad de utilizar imágenes o datos clínicos con fines científicos.

## Resultados

Entre octubre de 2017 y diciembre de 2019 se identificaron 68 pacientes que tenían neoplasias

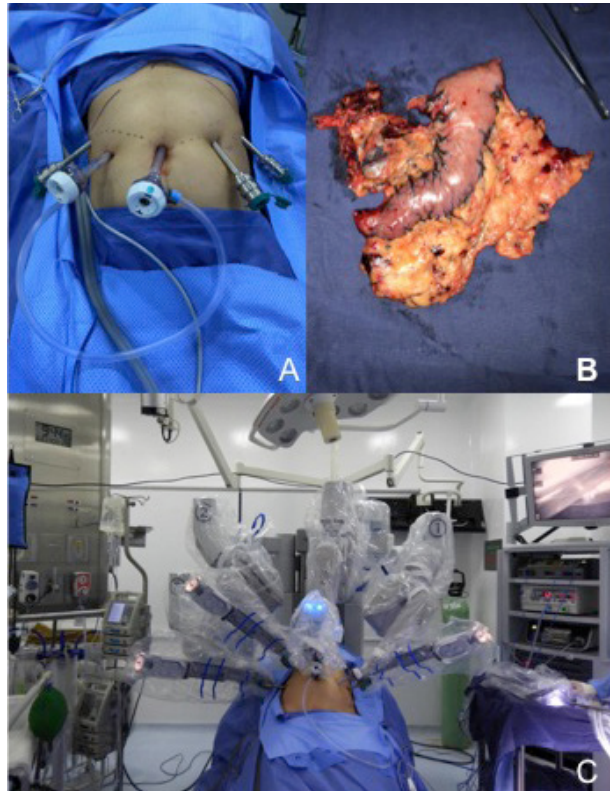
gastrointestinales y fueron sometidos a resección quirúrgica asistida por robot en el INC. La mediana de edad fue de 62 años [rango intercuartílico (RIC) 55,7-68,0], 32 (47,1%) eran varones, la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 24,3 kg/m<sup>2</sup> (RIC: 21,4-27,7) y 33 (48,5%) tenían cirugía abdominal previa. La tasa general de conversión a cirugía abierta fue del 7,3%. Durante el análisis exploratorio para describir la asociación entre variables en los pacientes llevados a cirugía asistida por robot, se realizaron diferentes pruebas de asociación entre factores como antecedentes de cirugía previa, edad, IMC y terapia neoadyuvante con desenlaces como complicaciones intraoperatorias, posoperatorias y conversión a cirugía abierta, encontrando que la mediana del IMC fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron complicaciones intraoperatorias en comparación con los que no las tuvieron (29,0 frente a 24,1,  $p=0,02$ ) ([figura 1](#)).



**Figura 1.** Relación entre la mediana del IMC y las complicaciones intraoperatorias en todos los pacientes llevados a resecciones de neoplasias gastrointestinales asistidas por robot (29,0 vs. 24,1,  $p=0,02$ ).

## Neoplasias gastroduodenales

De los 33 pacientes con neoplasias gastroduodenales, 32 fueron llevados a resección gástrica y un paciente fue sometido a resección duodenal limitada ([figura 2](#)). La cirugía asistida por robot más frecuente para la enfermedad gástrica fue la gastrectomía distal (36,4%), la mediana del tiempo de consola (TC) fue de 300 minutos (RIC: 268,5-321,0), se requirieron 2 (6,1%) conversiones a cirugía abierta y se presentaron complicaciones intraoperatorias en 3 (9,1%) pacientes. Otras variables patológicas y operatorias se describen en la [tabla 1](#).



**Figura 2.** A. Puertos robóticos durante una gastrectomía asistida por robot. B. Muestra quirúrgica tras una gastrectomía distal asistida por robot. C. Robot Da Vinci® y sala de operaciones preparados para una gastrectomía asistida por robot.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

**Tabla 1.** Resultados perioperatorios de pacientes con neoplasias gastroduodenales manejados con asistencia por robot ( $n=33$ )

| Variable                                                           | n (%)     |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Procedimiento asistido por robot</b>                            |           |
| Gastrectomía distal                                                | 12 (36,4) |
| Gastrectomía total                                                 | 7 (21,2)  |
| Gastrectomía total con margen esofágico                            | 8 (24,2)  |
| Gastrectomía total más resección segmentaria hepática no anatómica | 2 (6,1)   |
| Resección transgástrica o transduodenal                            | 4 (12,1)  |
| <b>Localización del tumor</b>                                      |           |
| Duodeno                                                            | 1 (3,0)   |
| Estómago                                                           | 24 (72,7) |
| Unión esofagogástrica tipo II                                      | 4 (12,1)  |
| Unión esofagogástrica tipo III                                     | 4 (12,1)  |

| Variable                                                                | n (%)             |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Variables patológicas</b>                                            |                   |
| <b>Estadificación patológica del tumor<sup>1</sup></b>                  |                   |
| Tis                                                                     | 2 (6,1)           |
| T1                                                                      | 11 (33,3)         |
| T2                                                                      | 8 (24,2)          |
| T3                                                                      | 3 (9,1)           |
| T4                                                                      | 9 (27,3)          |
| <b>Estadificación patológica de los ganglios linfáticos<sup>1</sup></b> |                   |
| N0                                                                      | 16 (48,5)         |
| N1                                                                      | 4 (12,1)          |
| N2                                                                      | 4 (12,1)          |
| N3                                                                      | 4 (12,1)          |
| Sin linfadenectomía*                                                    | 5 (15,2)          |
| Ganglios linfáticos resecados Mediana (RIC)                             | 28 (14,0-34,5)    |
| Márgenes positivos                                                      | 3 (9,1)           |
| <b>Diferenciación del tumor (<math>n=32</math>)</b>                     |                   |
| Bien diferenciado                                                       | 9 (27,3)          |
| Moderadamente diferenciado                                              | 10 (30,3)         |
| Desdiferenciado                                                         | 5 (15,2)          |
| Células en anillo de sello                                              | 8 (24,2)          |
| <b>Tipo histológico</b>                                                 |                   |
| Adenocarcinoma                                                          | 26 (78,8)         |
| Tumor del estroma gastrointestinal                                      | 4 (12,1)          |
| Tumor neuroendocrino                                                    | 2 (6,1)           |
| Leiomioma                                                               | 1 (3,0)           |
| <b>Tiempos quirúrgicos (minutos)</b>                                    |                   |
| Tiempo de <i>docking</i>                                                | 10 (8,0-15,0)     |
| Tiempo de consola                                                       | 300 (268,5-321,0) |
| Tiempo total de la operación                                            | 368 (338-440)     |
| Conversión a cirugía abierta                                            | 2 (6,1)           |
| Sangrado intraoperatorio (mL) Mediana (RIC)                             | 100 (75-225)      |
| <b>Complicación intraoperatoria</b>                                     |                   |
| Lesión de víscera hueca                                                 | 2 (6,1)           |
| Lesión vascular                                                         | 1 (3,0)           |

*Docking*: acoplamiento; RIC: Rango intercuartílico; Tis: Tumor *in situ*; <sup>1</sup>Octava edición de AJCC Cancer Staging Manual (26); \*Tumor del estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos que no requieren disección linfática.

## Neoplasias colorrectales

Se analizaron 26 pacientes, el 61,9% de los 21 pacientes con neoplasias rectales recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante, la resección anterior baja (53,8%) fue el procedimiento más frecuente, el TC fue de 215 (RIC: 142,4-294,0) minutos, se presentaron 3 (11,5%) conversiones a cirugía abierta y una complicación intraoperatoria. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad T3 y T4 (53,8%) y el 57,7% tenían enfermedad N0, la mediana de ganglios linfáticos resecados (LR) fue de 13,7 (RIC: 6,8-19,5), las variables patológicas y operatorias completas se muestran en la [tabla 2](#). La mediana del IMC fue significativamente mayor entre los pacientes que tuvieron conversión a cirugía abierta en comparación con los que no la tuvieron (30,5 frente a 22,8,  $p=0,01$ ).

**Tabla 2.** Resultados perioperatorios de pacientes con neoplasias colorrectales manejados con asistencia por robot ( $n=26$ )

| Variable                                                         | n (%)      |
|------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Procedimiento asistido por robot</b>                          |            |
| Apendicectomía                                                   | 1 (3,9)    |
| Colectomía derecha                                               | 2 (7,7)    |
| Sigmoidectomía                                                   | 2 (7,7)    |
| Resección abdominoperineal                                       | 3 (11,5)   |
| Resección rectal anterior baja                                   | 14 (53,8)  |
| TAMIS                                                            | 4 (15,4)   |
| <b>Localización del tumor</b>                                    |            |
| Apéndice cecal                                                   | 1 (3,9)    |
| Colon derecho                                                    | 2 (7,7)    |
| Colon sigmoide                                                   | 2 (7,7)    |
| Recto                                                            | 21 (80,7)  |
| Distancia al borde anal (mm) Mediana (RIC)                       | 50 (30-80) |
| <b>Variables patológicas</b>                                     |            |
| <b>Estadio patológico del tumor<sup>1</sup></b>                  |            |
| Tx                                                               | 5 (19,2)   |
| T1                                                               | 5 (19,2)   |
| T2                                                               | 2 (7,7)    |
| T3                                                               | 7 (26,9)   |
| T4                                                               | 7 (26,9)   |
| <b>Estadio patológico de los ganglios linfáticos<sup>1</sup></b> |            |
| N0                                                               | 15 (57,7)  |
| N1                                                               | 5 (19,2)   |
| N2                                                               | 1 (3,9)    |
| N3                                                               | 1 (3,9)    |
| Sin linfadenectomía *                                            | 4 (15,4)   |

| Variable                                          | n (%)           |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| Ganglios linfáticos resecados Mediana (RIC)       | 13,7 (6,8-19,5) |
| Márgenes positivos                                | 2 (7,7)         |
| <b>Diferenciación del tumor</b>                   |                 |
| Bien diferenciado                                 | 9 (34,6)        |
| Moderadamente diferenciado                        | 14 (53,9)       |
| Desdiferenciado                                   | 3 (11,5)        |
| <b>Tipo histológico</b>                           |                 |
| Adenocarcinoma                                    | 25 (96,2)       |
| Neoplasia mucinosa                                | 1 (3,9)         |
| <b>Tiempos operativos (minutos) Mediana (RIC)</b> |                 |
| Tiempo de <i>docking</i>                          | 12 (9-17)       |
| Tiempo de consola                                 | 215 (142-294)   |
| Tiempo total de cirugía                           | 352 (245-405)   |
| Conversión a cirugía abierta                      | 3 (11,5)        |
| Sangrado intraoperatorio (mL) Mediana (RIC)       | 150 (100-200)   |
| Complicación intraoperatoria (sangrado)           | 1 (3,9)         |

*Docking*: acoplamiento; RIC: Rango intercuartílico; Tx: Tamaño tumoral desconocido; <sup>1</sup>Octava edición del AJCC Cancer Staging Manual ([26](#)); \*Procedimientos TAMIS en los que no se realiza linfadenectomía.

## Neoplasias de la unión esofágica o esofagogastrica

Seis pacientes fueron sometidos a resecciones esofágicas, el 100% recibió quimiorradioterapia neoadyuvante. El TC fue de 334,5 minutos (RIC: 243,8-414,8). No hubo conversiones a cirugía abierta ni complicaciones intraoperatorias. La mayoría de los pacientes tenían la enfermedad T3, 5 (83,3%) tenían la enfermedad N0 y no se registraron márgenes positivos en la muestra quirúrgica ([tabla 3](#)).

**Tabla 3.** Resultados perioperatorios de pacientes con neoplasias esofágicas llevados a esofagectomía asistida por robot ( $n=6$ )

| Variable                                               | n (%)    |
|--------------------------------------------------------|----------|
| <b>Localización del tumor</b>                          |          |
| Esófago                                                | 2 (33,3) |
| Unión esofagogastrica tipo II                          | 3 (50,0) |
| Unión esofagogastrica tipo III                         | 1 (16,7) |
| <b>Variables patológicas</b>                           |          |
| <b>Estadificación patológica del tumor<sup>1</sup></b> |          |
| Tx                                                     | 2 (33,3) |
| T1                                                     | 0 (0,0)  |
| T2                                                     | 1 (16,7) |
| T3                                                     | 3 (50,0) |



| Variable                                                         | n (%)                |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Estadio patológico de los ganglios linfáticos<sup>1</sup></b> |                      |
| N0                                                               | 5 (83,3)             |
| N1                                                               | 1 (16,7)             |
| <b>Ganglios linfáticos resecados Mediana (RIC)</b>               | 21 (16,3-29,3)       |
| <b>Márgenes positivos</b>                                        | 0 (0,0)              |
| <b>Diferenciación del tumor</b>                                  |                      |
| Bien diferenciado                                                | 3 (50,0)             |
| Moderadamente diferenciado                                       | 2 (33,3)             |
| Desdiferenciado                                                  | 1 (16,7)             |
| <b>Tipo histológico</b>                                          |                      |
| Adenocarcinoma                                                   | 4 (66,7)             |
| Carcinoma de células escamosas                                   | 2 (33,3)             |
| <b>Tiempos operativos (minutos)</b>                              | <b>Mediana (RIC)</b> |
| Tiempo de acoplamiento                                           | 15 (12-27)           |
| Tiempo de consola                                                | 334,5 (243,8-414,8)  |
| Tiempo total de cirugía                                          | 410 (371,5-500,0)    |
| Fase torácica                                                    | 130 (61,5-167,7)     |
| Fase abdominal                                                   | 180 (120,8-290,3)    |
| Conversión a cirugía abierta                                     | 0 (0,0)              |
| Hemorragia intraoperatoria                                       | 100 (100,0-262,5)    |
| Complicaciones intraoperatorias                                  | 0 (0,0)              |

RIC: Rango intercuartílico; Tx: Tamaño tumoral desconocido;

<sup>1</sup>Octava edición de AJCC Cancer Staging Manual (26).

## Neoplasias pancreáticas

Se realizaron dos pancreatectomías distales y una pancreatoduodenectomía. No hubo conversiones a cirugía abierta y una hemorragia intraoperatoria de la arteria esplénica se controló con el dispositivo Da Vinci®. El TC para la pancreatoduodenectomía fue de 570 minutos y para las pancreatectomías distales más la esplenectomía fue de 191 y 211. No hubo márgenes positivos.

## Complicaciones posoperatorias

Se presentaron 16 (23,5%) complicaciones posoperatorias, ocho de las cuales (11,8%) fueron Clavien Dindo III o IV. Tres (4,4%) pacientes presentaron fugas anastomóticas y 2 (2,9%), estenosis anastomótica (tabla 4).

## Desenlaces clínicos

El tiempo de hospitalización fue de 12 días (RIC: 2-36). Trece (19,2%) pacientes requirieron tratamiento posoperatorio en la unidad de cuidados intensivos. La mediana de tiempo hasta la ingesta oral fue de tres días (RIC: 1-5) y fueron necesarios reingresos a los 30 días en seis (8,8%) pacientes. Un paciente falleció como consecuencia de una necrosis del conducto gástrico tras la esofagectomía y un segundo paciente tuvo una muerte súbita en su domicilio, con un 2,9% de mortalidad a los 90 días (tabla 4).

**Tabla 4.** Resultados posoperatorios de pacientes con neoplasias gastrointestinales manejados con asistencia robótica (n=68)

| Variable                                                                       | n (%)             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Pacientes que requirieron manejo en la UCI</b>                              | 13 (19,1)         |
| <b>Días de estancia en la UCI (n=13)</b>                                       |                   |
| Mediana (RIC)                                                                  | 4 (1-26)          |
| <b>Duración de la estancia hospitalaria (días)</b>                             |                   |
| Mediana (RIC)                                                                  | 12 (2-36)         |
| <b>Tiempo hasta la ingesta oral (días)</b>                                     |                   |
| Mediana (RIC)                                                                  | 3 (1-5)           |
| <b>Complicación posoperatoria</b>                                              | 16 (23,5)         |
| <b>Tipo de complicación posoperatoria</b>                                      |                   |
| Fuga anastomótica                                                              | 3 (4,4)           |
| Enfisema subcutáneo                                                            | 2 (2,9)           |
| Estenosis anastomótica                                                         | 2 (2,9)           |
| Íleo posoperatorio                                                             | 2 (2,9)           |
| Infección de las vías urinarias                                                | 1 (1,5)           |
| Absceso intraabdominal                                                         | 1 (1,5)           |
| Insuficiencia respiratoria                                                     | 1 (1,5)           |
| Necrosis de la sonda gástrica                                                  | 1 (1,5)           |
| Neumonía                                                                       | 1 (1,5)           |
| Radiculopatía                                                                  | 1 (1,5)           |
| <b>Clavien Dindo (n=16)</b>                                                    |                   |
| I                                                                              | 3 (18,8)          |
| II                                                                             | 5 (31,3)          |
| III                                                                            | 4 (25,0)          |
| IV                                                                             | 3 (18,8)          |
| V                                                                              | 1 (6,3)           |
| <b>Reingreso a 30 días</b>                                                     | 6 (8,8)           |
| <b>Mortalidad a 90 días</b>                                                    | 2 (2,9)           |
| <b>Terapia neoadyuvante</b>                                                    | 23 (33,8)         |
| Terapia adyuvante (n=58)                                                       | 24 (35,3)         |
| Tiempo desde la terapia neoadyuvante hasta la cirugía (días) Mediana (RIC)     | 92,5 (75,5-129,0) |
| <b>Tiempo desde la cirugía hasta la terapia adyuvante (días) Mediana (RIC)</b> | 50 (43,0-69,3)    |

RIC: Rango intercuartílico.

## Discusión

El avance de la CMI y la tecnología han ido sustituyendo progresivamente a la cirugía abierta tradicional en muchos escenarios, con beneficios en la estancia hospitalaria, disminución del dolor, menor número de complicaciones y recuperación más rápida (1). En 2000, la *Food and Drug Administration (FDA)* aprobó el robot Da Vinci® para su uso en procedimientos quirúrgicos generales en Estados Unidos, y en la última década la literatura disponible ha ido aumentando, mostrando algunos beneficios en pacientes oncológicos. Latinoamérica no parece quedarse atrás, a la fecha se cuenta con 140 plataformas: Brasil tiene 91, México 21, Chile 8, Venezuela 5, Argentina 5, Panamá 2, Uruguay 1 y en Colombia el primer sistema robótico estuvo disponible en 2010, y fue el INC el primer hospital público en contar con esta tecnología en 2017; en este momento hay cuatro plataformas en el país. En esta serie de casos se describen y analizan las características clínicas, quirúrgicas y patológicas, así como los resultados tempranos de acuerdo con la literatura internacional.

### Neoplasias gastroduodenales

A pesar de la baja incidencia de cáncer gástrico en estadios tempranos en Colombia (15%) (10), en este caso, el 40% de los pacientes se encontraban en estadio temprano. Dos importantes ensayos informaron sobre la seguridad oncológica de la CMI en pacientes con cáncer gástrico, el KLASS-01 y el CLASS-01 para estadios tempranos y avanzados respectivamente (11,12). En estos ensayos, la supervivencia global, la supervivencia específica del cáncer y los patrones de recurrencia fueron similares entre los pacientes tratados con cirugía abierta o CMI. La CMI para el cáncer gástrico localmente avanzado es técnicamente más difícil; sin embargo, la cirugía robótica ha superado las limitaciones técnicas de la cirugía laparoscópica en función de sus ventajas.

Un reciente ensayo controlado aleatorio y un metaanálisis apoyan la viabilidad de la gastrectomía distal y total robótica y algunos beneficios en comparación con el abordaje laparoscópico, en términos de disminución de la pérdida de sangre, recuperación más rápida y mayor número de LR; sin embargo, los días hasta el primer flato, las tasas de conversión, las complicaciones posoperatorias y la mortalidad fueron similares entre los dos grupos (13,14).

En diferentes reportes, los rangos de LR son amplios (10-70), incluso, algunos estudios diferencian este resultado de acuerdo con la linfadenectomía realizada (D1 o D2) (15). En la investigación aquí descrita, la mediana de LR fue de 28, con un rango de (14,0-34,5); sin embargo, en esta serie hubo un 20% de pacientes con histología diferente al adenocarcinoma que no requirieron una disección ganglionar extensa, aun así, este valor es oncológicamente aceptado para pacientes con cáncer gástrico (16,17).

Los resultados sobre la estancia hospitalaria para este grupo fueron favorables, con una mediana de 7,5 días, a pesar de algunos pacientes con resección hepática asociada. En diferentes series estos resultados están en el rango de 5 a 20 días y son mejores comparados con el grupo de gastrectomía laparoscópica (1,18).

En este trabajo hubo dos conversiones a cirugía abierta por limitación técnica para realizar una anastomosis segura para el asa alimentaria de la “Y de Roux” y una tasa de complicaciones quirúrgicas intraoperatorias baja (9,1%) comparada con otras series (15,19). Entre estas complicaciones se destacan una lesión yeyunal que se produjo durante la tracción y exposición —y se considera la única complicación secundaria a la introducción e implementación de la cirugía robótica en toda la serie—; y una lesión vascular que se presentó en un paciente con una variante arterial (tronco gastroesplénico) lo cual favoreció la ligadura inadvertida de la arteria esplénica, asociado a sangrado que se manejó con sutura vascular y esplenectomía. Respecto a la necrosis del conducto gástrico, esta paciente tenía antecedentes de cirugía abdominal previa, lo que predispone a adherencias y dificultad en la disección para preservar el aporte sanguíneo necesario al conducto gástrico. Algunas publicaciones consideran este evento como resultado de situaciones que pueden llevar a una inadecuada perfusión del conducto gástrico y con el inicio de la curva de aprendizaje en la CMI (20).

### Neoplasias colorrectales

La CMI ha ganado importancia en el mundo para las neoplasias colorrectales, inicialmente con la cirugía laparoscópica y actualmente con el enfoque robótico.

En las dos últimas décadas se han realizado múltiples estudios que informan de los beneficios de la CMI en pacientes con cáncer colorrectal, mostrando una menor pérdida de sangre intraoperatoria, una recuperación gastrointestinal más rápida, un menor uso de medicación para el dolor y una menor estancia hospitalaria (21). Para el tratamiento del cáncer de recto, algunos estudios han analizado los retos de la disección pélvica con dispositivos no articulados que podrían mejorarse con los instrumentos robóticos articulados (22,23).

En la literatura, la tasa de conversión a cirugía abierta se ha reportado en un rango de 2-10% (24,25), en esta serie, a pesar de una tasa ligeramente más alta (11,5%) secundaria en los tres casos a una limitación técnica en pacientes obesos para una anastomosis segura por un abordaje mínimamente invasivo, este resultado no se relacionó con un mayor tasa de complicaciones posoperatorias. Se encontró una asociación estadística significativa entre la tasa de conversión y un mayor IMC; en otros estudios se han reportado los retos del campo de visión y la dificultad de disección en pacientes obesos debido a un mesocolon voluminoso y tejido graso friable, lo que puede apoyar la decisión del cirujano de convertir en previsión de posibles complicaciones.

La escisión total del mesorrecto, completa o casi completa, se reportó en el 76,2%, similar a lo descrito en el estudio ROLARR (25). Para las resecciones de colon derecho y sigmoide la mediana de LR fue de 26,5, lo que es superior al número necesario para una adecuada estadificación (26). El número de LR en la resección rectal fue menor, con una mediana de 13,7%, y esto podría explicarse por el alto uso de la terapia neoadyuvante en este estudio; sin embargo está en el rango de otros informes (13-20%) (24,27,28), y en el necesario para hacer una adecuada estadificación según el *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* 2018. Dos (7,4%) pacientes tuvieron márgenes de resección positivos, lo que es similar a lo reportado en otros estudios (5,0%-7,1%) (25,26,29).

La morbilidad a 30 días fue secundaria a complicaciones médicas (infección del tracto urinario, neumonía y flebitis) en el 88,0% de los casos, aunque se destaca la baja tasa de fuga anastomótica (3,8%) y de infección del sitio quirúrgico (0,0%).

## Neoplasias esofágicas

La esofagectomía es un procedimiento quirúrgico complejo con altas tasas de morbilidad y mortalidad. La CMI es una técnica quirúrgica aceptada para el tratamiento de la patología esofágica maligna en centros de alto volumen de pacientes. Los resultados oncológicos son similares a los de la cirugía abierta, pero se mantienen las conocidas ventajas del abordaje mínimamente invasivo, especialmente la reducción de la morbilidad pulmonar (30). Se han descrito tres técnicas quirúrgicas para la esofagectomía: transhiatal, la resección esofagogástrica por toracotomía derecha (Ivor Lewis) y el abordaje de McKeown en el que se añade un abordaje cervical. La selección de cada una de ellas depende de la localización del tumor; sin embargo, en todos los casos se realizó el abordaje abdominal y torácico mediante técnica asistida por robot, para realizar una adecuada linfadenectomía mediastínica (31).

A pesar de tratarse de una serie de casos pequeña, los resultados son muy favorables y coinciden con la reciente publicación que analiza los datos de la United States National Cancer Database (32), con un elevado número de LR (16,3-29,3), márgenes negativos y una mediana adecuada de estancia hospitalaria ( $\leq 6,8$  días). En esta publicación apoyan el beneficio del abordaje robótico para aumentar la resección con márgenes negativos y mejorar una adecuada linfadenectomía como ocurre en la serie aquí presentada, sugiriendo que las resecciones asistidas por robot pueden ofrecer ventajas oncológicas más allá de los beneficios de las mejoras a corto plazo en la recuperación funcional posoperatoria.

## Neoplasias pancreáticas

Dado que la pancreatoduodenectomía es un procedimiento quirúrgico complejo y menos frecuente, la formación y estandarización de la CMI ha sido difícil. En este informe, las resecciones pancreáticas fueron escasas; sin embargo, en comparación con otras series iniciales (33) no se convirtió a ningún paciente a cirugía abierta, el tiempo operatorio fue adecuado y solo hubo una complicación quirúrgica (fuga anastomótica) manejada médicamente con éxito.



Las resecciones robóticas pancreáticas se han ido extendiendo lentamente por todo el mundo. Una encuesta mundial sobre las prácticas de pancreatometomía distal, realizada en 2017, que incluyó a 797 cirujanos pancreáticos (109 de América Latina), informó que solo el 7% de los cirujanos prefieren la cirugía asistida por robot (ninguno de América Latina) (34). Algunas de las series más grandes describen mayor preservación del bazo, menor pérdida de sangre y menor tiempo de estadía, con similar morbilidad, fístula pancreática y resultados oncológicos en comparación con el abordaje laparoscópico (35,36).

En general, para estas series el tiempo operatorio fue más largo en comparación con otros informes; sin embargo, puede explicarse porque se trata de una experiencia inicial y muchos autores consideraron que podría mejorarse cuando se realicen suficientes casos robóticos para superar la nueva curva de aprendizaje (29). A pesar de la dificultad de hacer asociaciones para las diferentes neoplasias gastrointestinales y los resultados, es importante destacar la relación encontrada entre el IMC y las complicaciones intraoperatorias, con una mediana de IMC más alto en los pacientes que tuvieron complicaciones intraoperatorias en comparación con los que no las tuvieron (29,0 vs. 24,1,  $p=0,02$ ). Esto se ha explicado por factores que van desde un mayor esfuerzo técnico intraoperatorio en los pacientes obesos debido a la dificultad en la disección, movilización y distinción de los planos operatorios asociados a tejidos friables que permiten un alto riesgo de sangrado (37,38).

Este reporte, aunque tiene las limitaciones de ser una experiencia inicial y el comienzo de una curva de aprendizaje, hasta donde se sabe, es el primero en Latinoamérica sobre cirugía robótica en pacientes oncológicos gastrointestinales; por otro lado, a pesar de que muchas publicaciones recomiendan una alta selección de pacientes al implementar una nueva tecnología, en esta serie, el escenario oncológico de la institución y los estadios avanzados de las diferentes neoplasias en Colombia, dificulta esta selección y le da más valor a los resultados presentados, que son muy similares a otras series internacionales. Estos resultados sugieren que la implementación de la cirugía asistida por robot para neoplasias digestivas seleccionadas es segura en términos de resultados intraoperatorios y posoperatorios tempranos, con resultados oncológicos iniciales adecuados. Próximamente se publicará un reporte de resultados a largo plazo para definir el impacto y beneficio de esta tecnología en el INC.

## Referencias

- Nota C, Smits FJ, Woo Y, Borel I, Molenaar IQ, Hagendoorn J, et al. Robotic developments in cancer surgery. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.07.003>
- Villanueva-Sáenz E, Ramírez-Ramírez MM, Zubieta-O'Farrill G, García-Hernández L. Experiencia inicial en cirugía colorrectal asistida por robot en México. *Cir Cir.* 2017;85(4):284-91. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.09.007>
- Hamilton S, James, Onetto C, Orellana O. Seis años de experiencia en cirugía digestiva asistida por robot. *Rev Chil Cir.* 2018;70(3):207-11. <https://dx.doi.org/10.4067/s0718-40262018000300207>
- Chang J, Rattner DW. History of minimally invasive surgical oncology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.07.001>
- Köckerling F. Robotic vs. standard laparoscopic technique - What is better? *Front Surg.* 2014;1:15. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00015>
- Maeso S, Reza M, Mayol JA, Blasco J, Guerra M, Andrades E, et al. Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2010;252(2):254-62. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181e6239e>
- Ramos JR, Parra-Dávila E. Four-arm single docking full robotic surgery for low rectal cancer: technique standardization. *Rev Col Bras Cir.* 2014;41(3):216-23. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912014000300014>
- Barchi LC, Jacob CE, Franciss MY, Kappaz GT, Filho EDR, Zilberstein B. Robotic digestive tract reconstruction after total gastrectomy for gastric cancer: a simple way to do it. *Int J Med Robot.* 2016;12(4):598-603. <https://doi.org/10.1002/rcs.1720>
- Abdalla RZ, Averbach M, Ribeiro-Junior U, Machado MAC, Luca-Filho CRP. Robotic abdominal surgery: a Brazilian initial experience. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26(3):190-4. <https://doi.org/10.1590/s0102-67202013000300007>
- Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE Colombia). *Rev Col Gastroenterol.* 2012; 27(4):269-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572012000400003&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572012000400003&lng=en)
- Kim HH, Han SU, Kim MC, Kim W, Lee H.-J, Wan Ryu, S, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):506-13. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6727>
- Yu J, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: The CLASS-01 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(20):1983-92. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5359>
- Lu J, Zheng CH, Xu BB, Xie J.-W, Wang J.-B, Lin J.-X, et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: A Randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2021;273(5):858-67. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004466>

14. Qiu H, Ai JH, Shi J, Shan RF, Yu DJ. Effectiveness and safety of robotic versus traditional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(7):1450-63. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_798\\_18](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_798_18)
15. Marano L, D'Ignazio A, Resca L, Marrelli D, Roviello F. Robotic-assisted gastrectomy for gastric cancer: single Western center results. *Updates Surg.* 2021;73(3):865-72. <https://doi.org/10.1007/s13304-020-00896-2>
16. Alhossaini RM, Altamran AA, Seo WJ, Hyung WJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer: Current evidence. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017;1(2):82-9. <https://doi.org/10.1002/ags3.12020>
17. Bobo Z, Xin W, Jiang L, Quan W, Liang B, Xiangbing D, *et al.* Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: meta-analysis and trial sequential analysis of prospective observational studies. *Surg Endosc.* 2019;33(4):1033-48. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-06648-z>
18. Pinilla-Morales R, Martín-Montero W, Facundo-Navia H, Manrique-Acevedo M, Guevara-Cruz O, Herrera-Mora D, *et al.* Gastrectomía por cáncer gástrico: abordaje mínimamente invasivo. *Rev Colom Cir.* 2021;36(3):446-56. <https://doi.org/10.30944/20117582.806>
19. Sun LF, Liu K, Su XS, Wei X, Chen X.-L, Zhanget W, *et al.* Robot-assisted versus laparoscopic-assisted gastrectomy among gastric cancer patients: A retrospective short-term analysis from a single institution in China. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:9059176. <https://doi.org/10.1155/2019/9059176>
20. Athanasiou A, Hennessy M, Spartalis E, Tan BHL, Griffiths EA. Conduit necrosis following esophagectomy: An up-to-date literature review. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(3):155-68. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v11.i3.155>
21. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, *et al.* Colon cancer laparoscopic or open resection study group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):477-84. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70221-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70221-7)
22. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, *et al.* Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(13):1346-55. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10529>
23. Ströhlein MA, Grützner KU, Jauch KW, Heiss MM. Comparison of laparoscopic vs. open access surgery in patients with rectal cancer: a prospective analysis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(4):385-91. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9178-z>
24. Pai A, Marecik S, Park J, Prasad L. Robotic colorectal surgery for neoplasia. *Surg Clin North Am.* 2017;97(3):561-72. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.01.006>
25. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, *et al.* Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: The ROLARR randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(16):1569-80. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7219>
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton C, Gershenwald J, Brookland R, *et al.* The eighth edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
27. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, Hur H, Kook Sohn S Cho C, *et al.* Robotic versus laparoscopic low anterior resection of rectal cancer: short-term outcome of a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(6):1480-7. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0435-3>
28. Hellan M, Anderson C, Ellenhorn JD, Paz B, Pigazzi A. Short-term outcomes after robotic-assisted total mesorectal excision for rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(11):3168-73. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9544-z>
29. Li X, Wang T, Yao L, Hu, Penghui J, Tiankang G, *et al.* The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(29):e7585. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007585>
30. Biere SSY, Henegouwen MIVB, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Roig J, *et al.* Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1887-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60516-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60516-9)
31. Hulscher JB, Van Sandick JW, De Boer A de Boer A, Wijnhoven B, Tijssen J, *et al.* Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002;347(21):1662-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022343>
32. Kamarajah SK, Griffiths EA, Phillips AW, Ruurda J, Hillegersberg R, Hofstetter W, *et al.* Robotic techniques in esophagogastric cancer surgery: An assessment of short- and long-term clinical outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(5):2812-25. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11082-y>
33. Kendrick ML. Laparoscopic and robotic resection for pancreatic cancer. *Cancer J.* 2012;18(6):571-6. <https://doi.org/10.1097/PP0.0b013e31827b8f86>
34. Maggino L, Malleo G, Salvia R, Bassi C, Vollmer CM Jr. Defining the practice of distal pancreatectomy around the world. *HPB (Oxford).* 2019;21(10):1277-87. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.02.016>
35. Chen S, Zhan Q, Chen JZ, Jin JB, Deng XX, Chen H, *et al.* Robotic approach improves spleen-preserving rate and shortens postoperative hospital stay of laparoscopic distal pancreatectomy: a matched cohort study. *Surg Endosc.* 2015;29(12):3507-18. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4101-5>
36. Xu SB, Jia CK, Wang JR, Zhang RC, Mou YP. Do patients benefit more from robot assisted approach than conventional laparoscopic distal pancreatectomy? A meta-analysis of perioperative and economic outcomes. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1 Pt 2):268-78. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.05.003>
37. Suwa Y, Joshi M, Poynter L, Endo I, Ashrafian H, Darzi A. Obese patients and robotic colorectal surgery: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2020;4(6):1042-53. <https://doi.org/10.1002/bjs5.50335>
38. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Satoshi N, Yoshiya F, Tsuyoshi K, *et al.* Effect of body mass index on short-term outcomes of patients undergoing laparoscopic resection for colorectal cancer: a single institution experience in Japan. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011;21(6):409-14. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31822e5fde>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Actualización en la tamización del cáncer colorrectal

### Updates in colorectal cancer screening

Alfonso Márquez-Ustariz<sup>1</sup>, Silvia Guerrero-Macías<sup>1</sup>, Rodrigo Burgos-Sánchez<sup>1</sup>, Jorge Campillo-Pardo<sup>1</sup>, Ada Bustos-Guerrero<sup>2</sup>, Mauricio García-Mora<sup>3</sup>, Juliana Rendón-Hernández<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Cirugía Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Residente, Cirugía General, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>4</sup> Unidad Funcional Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 03/11/2022

Fecha de aceptación: 08/02/2023

Disponible en internet: 27/07/2023

## Abstract

Colorectal cancer ranks third in incidence and mortality in Colombia and represents a public health concern. The lifetime risk of developing colorectal cancer is approximately 4.5%, slightly more frequent in men and in patients over 50 years old. Risk factors include lifestyle, eating habits, inflammatory bowel disease, and hereditary and genetic factors. It is important for physicians to understand how to assess individual risks according to age, personal, and family clinical history, and therefore stratify the risk of each patient of developing colorectal cancer, compared to general population risk, so that they can suggest the best screening strategy to have an impact in reducing the incidence and mortality of this type of cancer.

**Key words:** Colorectal neoplasms, mass screening, secondary prevention, colonoscopy

## Citación:

Márquez-Ustariz A, Guerrero-Macías S, Burgos-Sánchez R, Campillo-Pardo J, Bustos-Guerrero A, García-Mora M, *et al.* Actualización en la tamización del cáncer colorrectal. Rev Col Cancerol. 2023;27(Suppl 3):291-300. <https://doi.org/10.35509/01239015.931>

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Correspondencia:

Alfonso Márquez-Ustariz

Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Cirugía Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: [alcamarus23@gmail.com](mailto:alcamarus23@gmail.com)

## Resumen

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en frecuencia y mortalidad en Colombia y representa un problema en salud pública. El riesgo promedio de desarrollar cáncer colorrectal es de aproximadamente 4,5%, con una ligera mayor proporción en los hombres y con más frecuencia en mayores de 50 años de edad. Existen factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, la alimentación, la enfermedad inflamatoria intestinal, así como factores hereditarios y genéticos. Para los médicos es importante entender cómo se evalúa el riesgo individual de cada paciente de acuerdo con la edad, la historia clínica y los antecedentes familiares. Así, se hace posible clasificar el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con el riesgo promedio de la población general, para emitir la mejor estrategia de tamización, la cual ha demostrado impactar en la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal.

**Palabras clave:** neoplasias colorrectales, tamizaje masivo, prevención secundaria, colonoscopia

## Introducción

El cáncer colorrectal es actualmente un problema de salud pública. Según GLOBOCAN, representa el 10% de todos los tipos de cáncer a escala mundial; fue el tercer tipo de cáncer más común en hombres y el segundo en mujeres, con una tasa de mortalidad de 7,2/100 000 habitantes en 2020 para ambos sexos (1,2). En Colombia, el mismo año, fue el tercero en incidencia y mortalidad en ambos sexos, 10,0% y 9,4% de los casos reportados para el mismo año. Según datos nacionales del *Anuario Estadístico 2021* del Instituto Nacional de Cancerología, de 4471 nuevos casos reportados el 8,3% corresponden a cáncer colorrectal, y es el segundo más frecuente de los tumores malignos del tracto gastrointestinal para los hombres después del cáncer gástrico (3). En los países desarrollados, la tendencia de esta patología es ligeramente decreciente, atribuible a los programas de tamización y a los cambios en el estilo de vida (4).

Según datos de la literatura estadounidense, el riesgo promedio de desarrollar cáncer colorrectal es aproximadamente de 4,5%, con una ligera mayor proporción en los hombres 1,4:1 mujeres y con más frecuencia en mayores de 50 años de edad; aunque últimamente se ha detectado un aumento en la incidencia en los menores de 40 años (4).

Usualmente, la enfermedad debuta con un periodo subclínico prolongado de transformación maligna, por lo que se considera un punto a favor en el que la tamización es efectiva y, por ende, es importante que los médicos entiendan la racionalidad de la tamización y las estrategias disponibles, la estratificación del riesgo individual, guías nacionales y resultados de la tamización con el fin de realizar diagnósticos en estadios más tempranos e influir en la incidencia y en la mortalidad específicas (4,5).

## Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible de los últimos 30 años, desde enero de 1993 hasta septiembre de 2022, en dos bases de datos bibliográficas: Medline/PubMed y Embase. Se utilizó una combinación de vocabulario controlado (Medical Subject Headings [MeSH]). Las palabras clave fueron: Colorectal cancer, Colorectal cancer screening, Colorectal cancer prevention, Colorectal cancer AND colonoscopy. Se seleccionaron los artículos

de revisión, guías nacionales e internacionales (americanas, europeas, asiáticas, colombianas) y revisiones que incluyeran las variables: importancia epidemiológica, factores de riesgo, edad, métodos diagnósticos y frecuencia de tamización en el cáncer colorrectal, así como la tendencia y el impacto directo en la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal. Finalmente, se socializó la revisión de la evidencia en una presentación a cargo de uno de los especialistas en entrenamiento (ACMU), previa supervisión de los docentes (JRH, MGM), para posteriormente describir de forma narrativa y descriptiva las recomendaciones actuales en tamización del cáncer colorrectal en Colombia y en el mundo.

## Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante para el cáncer colorrectal es la edad avanzada, la gran mayoría son diagnosticados en adultos mayores de 50 años, con una edad media de 68 años (5). Junto con la edad, se describen factores no modificables como la enfermedad inflamatoria intestinal, la radiación previa y los factores genéticos (4,5).

Hay factores modificables, como el tabaquismo, la obesidad, el consumo excesivo de alcohol, de carnes rojas y de alimentos procesados que implican riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal (6).

Se describen factores hereditarios en aproximadamente el 30% de los casos, pero solo alrededor del 5% están relacionados con mutaciones hereditarias en genes que predisponen al cáncer (4,7). El cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar (mutación del gen APC) son los síndromes familiares más comúnmente asociados. El antecedente familiar de cáncer colorrectal también se ha relacionado con una mayor incidencia de esta patología, principalmente en pacientes con familiares de primer grado con adenomas identificados en colonoscopias y aquellos presentados en edades tempranas (8,9).

La enfermedad inflamatoria intestinal se ha considerado un factor de riesgo adicional con una prevalencia de 3,7%, esta relación se ha demostrado principalmente con la colitis ulcerativa y está fuertemente ligada al tiempo de la enfermedad y la gravedad de la misma (10).



## Factores protectores

Existen factores, como las características de la dieta y el estilo de vida, que podrían establecer una prevención primaria en el cáncer colorrectal. Se ha descrito una relación inversa entre el consumo de fibra, especialmente de frutas y verduras, con una reducción del 40% al 50% de la aparición de tumores colorrectales (11,12), esto atribuible principalmente a la absorción de carcinógenos de la materia fecal, la modulación del tiempo de tránsito colónico, el aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta y la reducción del pH del colon (13).

El mantenimiento del peso corporal y la actividad física han mostrado un efecto protector con una disminución del 20% al 30% de la aparición de adenomas y lesiones neoplásicas colorrectales avanzadas (14). El uso de la aspirina (ácido acetilsalicílico) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se han estudiado para la prevención del cáncer colorrectal y algunos estudios demuestran su beneficio en la reducción de la recurrencia y regresión de adenomas esporádicos; sin embargo, no se ha recomendado su uso rutinario para la quimioprevención por los riesgos potenciales del consumo crónico de estos medicamentos (15).

## Vías de carcinogénesis

Existen diferentes vías de carcinogénesis para el cáncer colorrectal. El 60%-70% son originados de una transformación maligna de un pólipo adenomatoso (secuencia de inestabilidad cromosómica) durante un periodo estimado entre 7 y 10 años (16), por esta razón los intervalos de tamización son generalmente de 10 años para la población de riesgo promedio. El tamaño del pólipo y su histología están relacionados con el riesgo de cáncer colorrectal. El mayor riesgo lo tienen los que superan 1 cm (19%-43%), con una profundidad de invasión submucosa >1 mm (17,18), y el subtipo veloso con un riesgo del 30%-40% en comparación con los tubulovellosos (20%-25%) y los tubulares (<5%) (19). El 10%-20% del cáncer colorrectal se origina por la vía serrada de la carcinogénesis y de un 2%-5% se presentan como fenotipos de inestabilidad microsatelital, producto de la falla del sistema de proteínas de reparación del daño del ADN, los cuales confieren alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch por mutaciones de tipo germinal (20).

## Estudios de tamización

En la prevención secundaria se implementan las estrategias de tamización. Los síntomas del cáncer colorrectal a menudo se presentan en etapas avanzadas y las lesiones tempranas rara vez los causan, por lo que la detección temprana juega un papel fundamental en el diagnóstico oportuno (4,20).

Al momento de realizar la tamización del cáncer colorrectal se incluyen pruebas basadas en materia fecal, estudios de imágenes y estudios endoscópicos (tabla 1). La elección del tipo de prueba estará basada en la preferencia del paciente, el riesgo individual, la eficacia y seguridad de la prueba, la disponibilidad de los recursos y las políticas gubernamentales.

**Tabla 1.** Sensibilidad y especificidad estimada para cada estudio de tamización del cáncer colorrectal

| Estudio de tamización       | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|-----------------------------|------------------|-------------------|
| SOMFg                       | 50,0-75,0        | 96,0-98,0         |
| SOMFi                       | 81,0             | 93,0              |
| Colonografía por tomografía | 86,0-100,0       | 88,0-94,0         |
| Rectosigmoidoscopia         | 58,0-75,0        | 92,0              |
| Colonoscopia total          | 94,7             | 89,0-94,0         |

SOMFg: prueba de sangre oculta en materia fecal o test de Guayaco; SOMFi: prueba de sangre oculta en materia fecal con técnica de inmunquímica.

Fuente: Provenzale et al. (43).

## Estudios en materia fecal

En diferentes países se han adoptado programas de detección para cáncer colorrectal basados en el análisis de materia fecal. La prueba de sangre oculta en materia fecal o test de Guayaco (SOMFg) detecta la sangre indirectamente a través de una reacción de peroxidasa. Esta prueba tiene como ventaja que es de bajo costo y fácil de realizar; sin embargo, es poco específica y con una baja sensibilidad para pólipos adenomatosos, por lo tanto, si se identifica un resultado positivo en la prueba, debe realizarse una colonoscopia completa. En cuanto a la periodicidad de la tamización, no se han demostrado diferencias estadísticas significativas en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal entre la tamización anual y la bienal con este tipo de prueba (21).

La prueba de sangre oculta en materia fecal con técnica de inmunoquímica (SOMFi) puede ser cualitativa y/o cuantitativa, y se basa en la detección de hemoglobina en materia fecal mediante la utilización de anticuerpos que reaccionan ante la presencia de globina. Esta prueba es altamente específica para la identificación de sangre de origen colónico y disminuye el riesgo de falsos positivos con una alta precisión diagnóstica del 95% (4,22). La sensibilidad de este estudio para detectar cáncer colorrectal es superior al compararlo con el SOMFg, 81,8% vs. 64,0%, respectivamente (23-26), pudiendo aumentar a un 90% en pacientes de alto riesgo o sintomáticos (27,28). Por otro lado, la tasa de detección de adenomas avanzados y cáncer es de 2,0 a 2,5 mayor en comparación con SOMFg, por lo que esta técnica se considera superior para la detección de neoplasias avanzadas (29,30). Se ha logrado identificar una disminución del 28% en la incidencia anual de cáncer colorrectal con esta prueba de tamización (31). En la última década se hizo evidente la superioridad de este estudio con respecto al guayaco, y hoy en día es el estudio de material fecal de preferencia en las guías internacionales.

Diversos estudios han demostrado una reducción de un 13%-15% de las muertes por cáncer colorrectal cuando se utiliza la prueba de sangre oculta en materia fecal (32,33), específicamente para la prueba de inmunoquímica fecal se ha descrito una disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal que puede alcanzar un 59% (34); sin embargo, no hay evidencia en la reducción de la mortalidad global con este método de tamización (21,35,36).

### Estudios de imágenes

El colon por enema permite la evaluación de todo el colon; sin embargo, tiene una pobre sensibilidad y especificidad de aproximadamente 48% para pólipos >10 mm y 73% para adenomas >7 mm; permite el diagnóstico en lesiones ya avanzadas sin lograr un beneficio terapéutico. En la actualidad no está recomendado como prueba de tamización dado que no se ha demostrado disminución en la incidencia ni en la mortalidad por cáncer colorrectal con este tipo de imagen (37); un hallazgo positivo con este examen requerirá la realización de una colonoscopia completa (38,39).

La colonografía por tomografía proporciona una perspectiva endoluminal simulada con reconstrucciones bidimensionales y tridimensionales de la luz del

colon. Es un examen con una buena sensibilidad y especificidad para detectar cáncer y pólipos adenomatosos >10 mm, pues alcanza un 89 % y 94 %, respectivamente (5,40); sin embargo, en pólipos entre 6 y 9 mm su sensibilidad y especificidad pueden disminuir a 86 % y 88 %, respectivamente, y no identifica lesiones ≤5 mm (41,42). Este estudio tiene un alto costo y la desventaja de que, ante un hallazgo positivo, se requiere una tamización en dos etapas mediante una colonoscopia. Las guías internacionales recomiendan realizar este método de tamización cada cinco años, según la *American College of Gastroenterology* (ACG), el *American College of Radiology* (ACR), el *US Multi-Society Task Force* y el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (18,24,38,43).

### Estudios endoscópicos

La sigmoidoscopia evalúa el tercio distal del colon, pero pueden pasar desapercibidos adenomas y/o lesiones neoplásicas en otras localizaciones proximales (44). En las guías internacionales se indica realizarla cada cinco años; tiene una sensibilidad reportada para la detección de cáncer colorrectal de un 58%-75% y una especificidad de 92% (32,38,43,45). En caso de identificar un hallazgo anormal, se requiere una colonoscopia completa dado el riesgo de aparición de lesiones sincrónicas asociadas hasta en un 3,6% de los pacientes (46). La tasa de derivación a una colonoscopia después de una sigmoidoscopia es variable, debido a la falta de criterios de derivación estándar, y va desde un 5% hasta un 33% (47).

Por su parte, la colonoscopia es el método de elección para la tamización del cáncer colorrectal, dado su beneficio diagnóstico y terapéutico por la capacidad de toma de biopsias, resección de pólipos y tumores en estadios tempranos y marcación de lesiones como planeamiento prequirúrgico; está indicada cada 10 años en personas de riesgo promedio a partir de los 50 años de edad (43,48). La sensibilidad de este estudio para la identificación de cáncer oscila entre el 85%-96%, y puede llegar hasta un 98% en adenomas ≥10mm (49), pero es menos sensible (74,6%-92,8%) para adenomas de 6 mm-10 mm (4,41,43). Entre los criterios de calidad para una adecuada validez de este método, la preparación colónica juega un papel fundamental en la tasa de detección de adenomas, dado que se han descrito tasas de falsos negativos de 20% a 40% cuando no hay una preparación intestinal óptima (50).



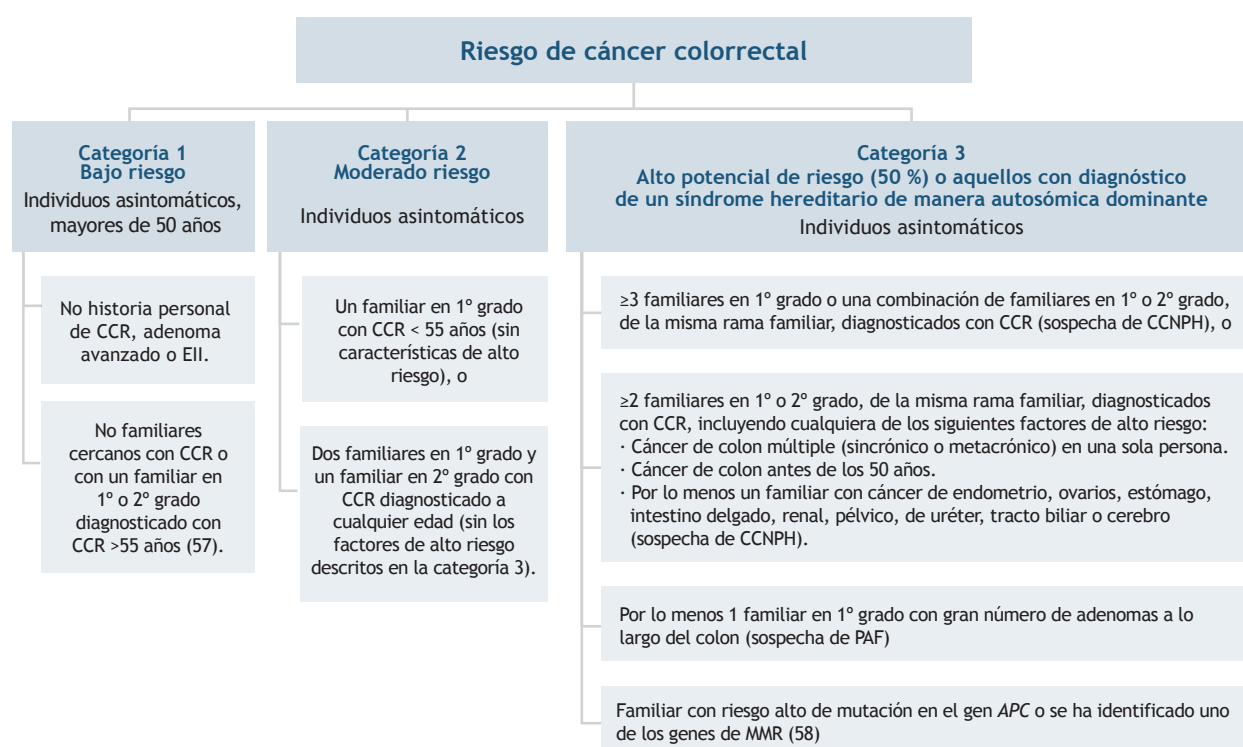
Las complicaciones de este procedimiento incluyen la posibilidad de perforación (0,01%) y sangrado (0,05%) (51), con aumento del riesgo en individuos con edad avanzada o comorbilidades, polipectomía o que sea realizada por manos no expertas (52,53).

Recientemente, han surgido investigaciones sobre la utilidad y aplicación clínica de la biopsia líquida como una alternativa diagnóstica en patologías oncológicas con resultados prometedores, entre los que se encuentran la detección temprana de cáncer colorrectal. Su principio fundamental es la identificación de biomarcadores circulantes para detectar rastros del tumor primario y/o de la enfermedad metastásica, ácidos nucleicos circulantes y vesículas extracelulares en cualquier fluido corporal; sin embargo, principalmente se prefiere su identificación en sangre periférica (54,55). Esta prueba tiene como ventajas el no ser invasiva, es fácil de obtener y ofrece información sobre el estado molecular pudiendo tener un papel importante en la estadificación, pronóstico

y seguimiento de los pacientes; no obstante, tiene como limitante el alto costo y la baja accesibilidad, principalmente en Colombia, así como la necesidad de tecnología avanzada para el análisis (56).

## Estratificación del riesgo del paciente

Es importante evaluar el riesgo individual que tiene cada paciente, de acuerdo con la edad, la historia clínica y los antecedentes familiares y clasificarlo en una de tres categorías en relación con el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con el riesgo promedio de la población general. Según la *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto* del 2017, se consideran tres categorías de riesgo (figura 1) (57).



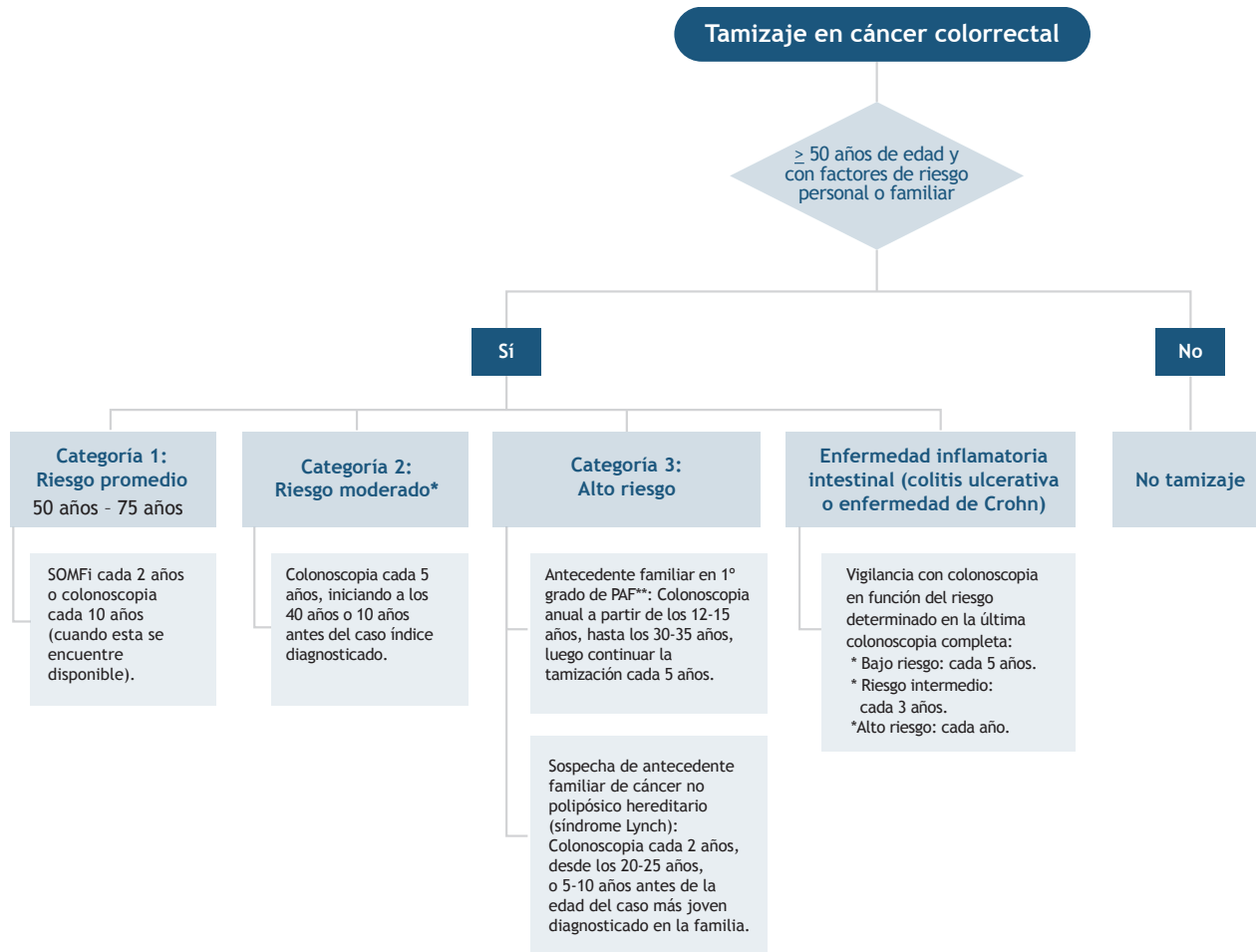
**Figura 1.** Clasificación del riesgo de cáncer colorrectal

APC: Adenomatous Polyposis Coli; CCNPH: Cáncer de colon no polipósico hereditario; CCR: cáncer colorrectal; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; MMR: reparación de errores de apareamiento (por las siglas en inglés de *missmatch repair*); PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Fuente: Ministerio de Salud (57), INC (58).

## Recomendaciones de las guías en Colombia

Las distintas organizaciones nacionales e internacionales diseñan las recomendaciones de tamización según el riesgo individual de cada paciente. Estas recomendaciones incluyen uno o varios métodos diagnósticos de tamización y pueden cambiar según los hallazgos de la prueba inicial, o el estado clínico del paciente. Según la *Guía Colombiana de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto* del 2017, se considera la tamización en la [figura 2](#) (58).



**Figura 2.** Estrategias de tamización en cáncer colorrectal en Colombia

PAF: poliposis adenomatosa familiar; SOMFi: prueba de sangre oculta en materia fecal con técnica de inmunoquímica.

\* Población con antecedentes familiares de cáncer de colon y recto no hereditario, con un caso índice en primer grado diagnosticado antes de los 55 años, dos o más casos diagnosticados en primer grado o en primer y segundo grado a cualquier edad.

\*\* PAF clásica con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal.

Fuente: Ministerio de Salud (57), INC (58).

## Recomendaciones de las guías a escala internacional

A escala internacional hay diferentes programas de tamización de cáncer colorrectal, los cuales se ajustan a las características poblacionales de cada país, así como a la tasa de incidencia de esta patología. La [tabla 2](#) resume las recomendaciones de tamización de diferentes países. Se toman como referencia las guías nacionales de países de diferentes continentes, con sistemas de salud variables, con el objetivo de comparar la edad de inicio y los métodos de tamización (59,67).

**Tabla 2.** Resumen de los programas de tamización en cáncer colorrectal a escala internacional

| Pacientes sin factores de riesgo |             |                                   |              |                                                                  |
|----------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|
| País                             | Edad (años) | Tipo de prueba                    | Periodicidad | Conducta                                                         |
| Estados Unidos                   | 45-75       | SOMFg - SOMFi                     | Anual        | El paciente elige la prueba y se procede según la prueba elegida |
|                                  |             | DNA fecal multi target            | 3 años       |                                                                  |
|                                  |             | Sigmoidoscopia flexible           | 5 años       |                                                                  |
|                                  |             | Colonoscopia                      | 10 años      |                                                                  |
|                                  |             | Enema baritado de doble contraste | 5 años       |                                                                  |
|                                  |             | Colonografía por TAC              | 5 años       |                                                                  |
| España                           | 50-69       | SOMFi                             | Anual        | Si positivo, colonoscopia                                        |
| Países Bajos                     | 55-75       | SOMFi                             | Anual        | Si positivo, colonoscopia                                        |
| Francia                          | 50-74       | SOMFg                             | Anual        | Si positivo, colonoscopia                                        |
| Canadá                           | 50-74       | SOMFg - SOMFi                     | Anual        | Si positivo, colonoscopia                                        |
| Chile                            | >50         | SOMFi                             | Anual        | Si positivo, colonoscopia                                        |
| Japón                            | 40-69       | SOMFi                             | Anual        | Si positivo, colonoscopia                                        |
| Australia                        | 50-74       | SOMFi                             | Bianual      | Si positivo, colonoscopia                                        |

SOMFi: prueba de sangre oculta en materia fecal con técnica de inmunoquímica; SOMFg: prueba de sangre oculta en materia fecal con guayaco; TAC: tomografía axial computarizada.

Fuente: Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (59), Navarro et al. (67).

## Discusión y conclusiones

La tamización ha mostrado ser útil en la disminución tanto de la incidencia como de la mortalidad específica por cáncer colorrectal. Es de suma importancia el cambio reciente de algunos países, principalmente Estados Unidos y Japón como principales exponentes internacionales en la disminución de la edad para el inicio de la tamización. Esto, debido al aumento en la incidencia del cáncer gastrointestinal en edades más tempranas con un sostenido aumento a futuro según las predicciones, además del impacto mostrado en la mortalidad. Esta medida aún no ha sido aceptada de forma global y menos en el ámbito regional/nacional, donde no existen en la literatura estudios acerca del efecto que este tipo de programas han tenido en la población latinoamericana o colombiana, lo cual plantea un campo futuro de estudio para determinar la importancia de esta estrategia en el país; específicamente, para determinar qué barreras existen en su aplicación, entre las cuales se

presumen el contexto socioeconómico, demográfico y geográfico del país, el pobre acceso a los sistemas de salud en áreas rurales, un importante —aunque decreciente— porcentaje de analfabetismo o bajo nivel de educación y un porcentaje de población en situación de pobreza o pobreza extrema, sin recursos para acceder a este tipo de iniciativas.

Por ello es importante conocer la historia natural de la enfermedad, los factores de riesgo y la estratificación individual del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, para así definir la mejor estrategia de tamización y la recomendación precisa para cada paciente, con los fines de disminuir las tasas de incidencia y mortalidad, y realizar diagnósticos en estadios más tempranos, pudiendo mejorar de esta manera el pronóstico oncológico de los pacientes.

## Referencias

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. Globocan 2020. 2020;419:3-4. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
3. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2020. Bogotá. Disponible en: [https://www.cancer.gov.co/recursos\\_user/files/libros/archivos/Anuario\\_INC\\_2020-19\\_NOV.pdf](https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Anuario_INC_2020-19_NOV.pdf)
4. Moore JS, Aulet TH. Colorectal cancer screening. *Surg Clin North Am*. 2017;97(3):487-502. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.01.001>
5. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315(23):2564-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5989>
6. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6):e20456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>
7. Da Silva FC, Wernhoff P, Domínguez-Barrera C, Domínguez-Valentin M. Update on hereditary colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(9):4399-406. <https://doi.org/10.21873/anticancer.10983>
8. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: A population-based study in Utah. *Cancer*. 2013;120(1):35-42. <https://doi.org/10.1002/cncr.28227>
9. Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk factors for colorectal polyps and cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(2):195-213. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.12.008>
10. Eaden JA, Abrams KR. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis in a population-based setting. *Gut*. 2001;48(4):526-32. <https://doi.org/10.1136/gut.48.4.526>
11. Levi F, Pasche C, Lucchini FLVC. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37:2091-6. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00254-4](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00254-4)
12. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: Critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(8):650-61. <https://doi.org/10.1093/jnci/82.8.650>
13. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.057>
14. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611-6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604917>
15. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2:CD004079. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004079.pub2>
16. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination. *JAMA*. 2006;295 (20):2366-73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.20.2366>
17. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JIS. Management of malignant colon polyps: Current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014;20:16178-83. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16178>
18. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2013;15:788-97. <https://doi.org/10.1111/codi.12129>
19. Amersi F, Agustin MYC. Colorectal cancer: Epidemiology and health services research. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(1):21-37. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2005.08.003>
20. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
21. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001216.pub2>
22. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171. <https://doi.org/10.7326/M13-1484>
23. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1462-70. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm150>
24. Hol L, Van Leerdam ME, Van Ballegooijen M, Van Vuuren AJ, Van Dekken H, Reijerink JCIV, et al. Screening for colorectal cancer: Randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2010;59(1):62-8. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.177089>
25. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Clinical guidelines annals of internal medicine screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):638-58. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00245>
26. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008;135(1):82-90. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.040>
27. Booth R, Carten R, D'Souza N, Westwood M, Kleijnen J, Abulafi M. Role of the faecal immunochemical test in patients with risk-stratified suspected colorectal cancer symptoms: A systematic review and meta-analysis to inform the ACPGBI/BSG guidelines. *The Lancet*. 2022;23:1-21. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100518>
28. Withrow DR, Shine B, Oke J, Tamm A, James T, Morris E, et al. Combining faecal immunochemical testing with blood test results for colorectal cancer risk stratification: a consecutive cohort of 16,604 patients presenting to primary care. *BMC Med*. 2022;20(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02272-w>

29. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver*. 2014;8(2):117-30. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.2.117>
30. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, van Roon A, van Dam L, Zauber AG, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):CD009276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009276.pub2>
31. Bucchi L, Mancini S, Baldacchini F, Ravaioli A, Giuliani O, Vattiato R, et al. How a faecal immunochemical test screening programme changes annual colorectal cancer incidence rates: an Italian intention-to-screen study. *Br J Cancer*. 2022;127:541-8. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01813-7>
32. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348(9040):1472-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03386-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03386-7)
33. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: Results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002;50(6):840-4. <https://doi.org/10.1136/gut.50.6.840>
34. Świtalski J, Tatara T, Wnuk K, Miazga W, Karauda D, Matera A, et al. Clinical effectiveness of faecal immunochemical test in the early detection of colorectal cancer-an umbrella review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4391. <https://doi.org/10.3390/cancers14184391>
35. Moayyedi P, Achkar E. Does fecal occult blood testing really reduce mortality? A reanalysis of systematic review data. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):380-4. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00537.x>
36. Villamizar L, Albis R, Abadía M, Oliveros R, Gamboa O, Alba L, et al. Tamización de cáncer colorrectal en población adulta asintomática: revisión sistemática. *Rev Colomb Cancerol*. 2010;14(3):152-68. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/download/456/308>
37. Pignone M, Rich M, Teutsch S, Berg A, Lohr K. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: A summary of the evidence. *Ann Intern Med*. 2002;137(2):132-41. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00015>
38. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):130-60. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0018>
39. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH, Humphrey LL, Levine J, Sweet DE, et al. Screening for colorectal cancer: A guidance statement from the American college of physicians. *Am Coll Physicians*. 2012;156(5):378-86. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00010>
40. Munikrishnan V, Gillams AR, Lees WR, Vaizey CJ, Boulos PB. Prospective study comparing multislice CT colonography with colonoscopy in the detection of colorectal cancer and polyps. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1384-90. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6755-2>
41. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101887>
42. Zalis ME, Blake MA, Cai W, Hahn PF, Halpern EF, Kazam IG, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 2012; 156(10):692-702. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00005>
43. Provenzale D, Ness RM, Llor X, Weiss JM, Abbadessa B, Cooper G, et al. Colorectal cancer screening, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(10):1312-20. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0048>
44. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013(9):CD009259. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009259.pub2>
45. Zauber A, Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Wilschut J, Ballegoijen M, Kunts K. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: A decision analysis for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):659-69. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00244>
46. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
47. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2016;315(23):2576-94. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3332>
48. Winaber S, Classen M, Lambert R, Fried M, Dite P, Goh KL, et al. Tamizaje del cáncer colorrectal. Organización Mundial de Gastroenterología. WGO/IDCA; 2007.
49. Rex DK. Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2866-77. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00905.x>
50. Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, Early DS, Wang JS. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6):1197-203. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.01.005>
51. Rabeneck L, Paszat LF, Hilsden RJ, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1899-906. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.08.058>
52. Rathgeber SW, Wick TM. Colonoscopy completion and complication rates in a community gastroenterology practice. *Gastrointest Endosc*. 2006;64(4):556-62. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.03.014>
53. Lohsiriwat V, Sujarittanakarn S, Akaraviputh T, Lertakyamanee N, Lohsiriwat D, Kachinthorn U. What are the risk factors of colonoscopic perforation? *BMC Gastroenterol*. 2009;9:71. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-71>
54. Mazouji O, Ouhajjou A, Incitti R, Mansour H. Updates on clinical use of liquid biopsy in colorectal cancer screening, diagnosis, follow-up, and treatment guidance. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:660924. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.660924>



55. Galoş D, Gorzo A, Balacescu O, Sur D. Clinical applications of liquid biopsy in colorectal cancer screening: current challenges and future perspectives. *Cells*. 2022;11(21):3493. <https://doi.org/10.3390/cells11213493>
56. Perdomo S, Montealegre-Páez AL, Pacheco-Orozco R, Martínez-Gregorio H, Vaca-Paniagua F, et al. La biopsia líquida en el diagnóstico y monitoreo de pacientes oncológicos: Oportunidades y desafíos en Latinoamérica. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(4):151-64. <https://doi.org/10.35509/issn.0123-9015>
57. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Manual para la detección temprana del cáncer de colon y recto. Bogotá: MinSalud; 2015. Disponible en: [https://www.cancer.gov.co/recursos\\_user/files/libros/archivos/Colon](https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/Colon)
58. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Segunda edición. Bogotá: MinSalud; 2017.
59. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December 2003 on Cancer Screening (2003/878/EC) 878. Off J Eur Union, 2003. Disponible en: <https://www.cancer.eu/wp-content/uploads/IJC-2020-EU-Council-Recommendations-Screening-2003.pdf>
60. Red de programas de cribado de cáncer. S. f. Disponible en: <http://www.cribadocancer.com>
61. Heijnen ML, Landsdorp-Vogelaar I. CRC Screening in the Netherlands. From pilot to National Programme. 2014. Disponible en: <https://www.rivm.nl/en/colorectal-cancer-screening-programme>
62. Leuraud K, Jezewski-Serra D, Viguier J, Salines E. Colorectal cancer screening by guaiac faecal occult blood test in France: Evaluation of the programme two years after launching. *Cancer Epidemiol*. 2013;37:959-67 <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.07.008>
63. Major D, Bryant H, Delaney M, Fekete S, Gentile L, Harrison M, Mai V, Nicholson E, Taylor Y. Colorectal cancer screening in Canada: results from the first round of screening for five provincial programs. *Curr Oncol*. 2013;20:252-7. <https://doi.org/10.3747/co.20.1646>
64. López-Kostner F, Kronberg U, Zarate AJ Cortés M. Programa de detección de neoplasias colorrectales en población mayor de 50 años. *Rev Med Chile*. 2012;140:281-6. <https://doi.org/10.4067/S0034-9887201200030000>
65. Center for Cancer Control and Information Services NCC. Cancer statistics in Japan'13. Japan: Foundation for Promotion of Cancer Research; 2013. Disponible en: <http://www.ncc.go.jp/en/cis/index.html>
66. Commonwealth of Australia. The Australian bowel cancer screening pilot program and beyond, 2005. Screening monograph no. 6/2005. Disponible en: [http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/9C0493AFEB3FD33CCA257D720005C9F2/\\$File/final-eval.pdf](http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/content/9C0493AFEB3FD33CCA257D720005C9F2/$File/final-eval.pdf)
67. Navarro M, Nicolas A, Fernández A, Lanas A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol*. 2017;23(20):3632-42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3632>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Metástasis óseas: Avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico

### Metastatic bone disease: Updates in pathogenesis knowledge and pharmacological options

Camilo Soto-Montoya<sup>1</sup>, Luis Carlos Gómez-Mier<sup>1</sup>, Andrea Franco-Betancur<sup>2</sup>, Sergio Andrés Arroyave-Rivera<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad Funcional Ortopedia, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Ortopedia Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 23/11/2022

Fecha de aceptación: 26/02/2023

Disponible en internet: 27/07/2023

## Abstract

Bone is one of the most common sites of cancer metastasis. At postmortem examination, most patients dying of cancer show evidence of metastatic bone disease (MBD). MBD is a major contributor to the deterioration of the quality of life of patients with cancer, especially those with prolonged survival (breast and prostate cancer) due to advances in cancer treatment. Recent studies have demonstrated significant advances in understanding the molecular pathogenesis and microenvironment changes in MBD, leading to discovering new therapeutic targets and positively modifying the prognosis of this population. The latest efforts are directed to prevent and predict cancer-related skeletal events that worsen the survival of cancer patients. This article aims to review current evidence regarding the pathological bases of MBD and advances in pharmacological targets to treat and prevent this condition.

**Keywords:** Bone neoplasms, neoplasm metastasis; fractures, spontaneous; antineoplastic agents, bone density conservation agents

## Citación:

Soto-Montoya C, Gómez-Mier LC, Franco-Betancur A, Arroyave-Rivera SA. Metástasis óseas: Avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico. Rev Col Cancerol. 2023;27(Suppl 3):301-12. <https://doi.org/10.35509/01239015.944>

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Correspondencia:

Sergio Andrés Arroyave Rivera

Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Ortopedia Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico:

[est.sergio.arroyave@unimilitar.edu.co](mailto:est.sergio.arroyave@unimilitar.edu.co)

## Resumen

El hueso es uno de los sitios de metástasis más comunes. Estudios *post mortem* muestran enfermedad metastásica ósea (EMO) detectable en la mayoría de los pacientes que mueren por cáncer. La EMO implica un aumento de la morbilidad de los pacientes con cáncer (especialmente para aquellos cánceres con mayor sobrevida, como los de mama y próstata) y exige recursos de salud considerables para su tratamiento. Estudios recientes demuestran avances significativos en el entendimiento de la fisiopatología y del microambiente de la entidad; igualmente, se han encontrado nuevos blancos moleculares terapéuticos que favorecen positivamente el pronóstico de los pacientes. Los nuevos esfuerzos están encaminados a la predicción y prevención de los eventos esqueléticos asociados al cáncer. En este artículo se presenta una revisión de la evidencia actual en cuanto a la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad metastásica ósea.

**Palabras clave:** neoplasias óseas, metástasis de la neoplasia, fracturas espontáneas, antineoplásicos, conservadores de la densidad ósea

## Introducción

El hueso es uno de los sitios más frecuentes de metástasis de cánceres sólidos; en estudios *post mortem* se encontró una incidencia de diseminación ósea cercana al 70%. La enfermedad metastásica ósea (EMO) se presenta en cáncer en estadios avanzados y se asocia frecuentemente a complicaciones esqueléticas que deterioran de forma notable la calidad de vida de la población oncológica. En los últimos años se han publicado avances importantes en el entendimiento de esta entidad que han permitido el descubrimiento de potenciales blancos terapéuticos tanto para prevención como para tratamiento de las metástasis.

Se realizó una búsqueda extensa de la literatura en las bases de datos de PubMed, Medline y Embase desde enero de 2000 hasta septiembre de 2022, utilizando palabras clave como “bone metastases”, “pathological fractures”, “bone metastases treatment” y “metastatic bone disease”. Los títulos y *abstract* de los artículos fueron examinados inicialmente para determinar aquellos con mayor relevancia y número de citaciones. No se incluyeron estudios en idiomas diferentes al inglés.

El propósito de este estudio fue brindar al lector una actualización en los avances del entendimiento fisiopatológico de la enfermedad metastásica ósea y las pautas de tratamiento farmacológico a la luz de la evidencia actual.

## Epidemiología

La EMO es una complicación frecuente de los tumores sólidos, y es la enfermedad metastásica más frecuente en la mayoría de estos tumores (1). Estudios *post mortem* han revelado un porcentaje cercano al 70% de enfermedad metastásica en pacientes que han muerto a causa de cáncer (2).

Más del 80% de la EMO es a causa de cánceres de mama (CM), de próstata (CP) y pulmonar (3,4). En Estados Unidos, la incidencia total anual de EMO varía entre 21000 y 400000 por año y mueren anualmente aproximadamente 350000 personas por esta razón (5).

La incidencia es de 65%-75% en CM (3), 65%-90% en CP (6), 65% en carcinoma de tiroides, 17%-64%

en cáncer pulmonar, 40% en cáncer urotelial (7), 20%-25% en carcinoma de células renales (8), 14%-45% en melanoma, 10% en cáncer colorrectal y la enfermedad ósea inducida por mieloma múltiple (MM) alcanza porcentajes entre 70%-95% (7). En el cáncer pulmonar, lo más frecuente es que sea de células pequeñas, células no pequeñas y, menos frecuentemente, el escamocelular y el bronquioalveolar (8,4% y 4,11%, respectivamente) (9). Otros tipos de tumores del sistema digestivo tienen menor incidencia de metástasis óseas, 7,99% para cáncer esofágico, 4,47% gástrico, 4,42% hepatobiliar y 3,8% en páncreas (9).

Aunque lo más común es encontrar pacientes con metástasis de CP y CM, Huang *et al.* (9) encontraron que el riesgo de metástasis es mucho mayor en cáncer pulmonar; sin embargo, es una población más reducida y con una sobrevida más corta, por lo cual el número total es mucho menor.

En relación con la distribución anatómica, la EMO afecta predominantemente el esqueleto axial, quizás por la presencia de médula ósea roja en el adulto (nicho propicio para crecimiento tumoral) y por drenaje venoso compartido con otros órganos (glándula mamaria y órganos pélvicos) a través del plexo de Batson (10). Sin embargo, esto no explica completamente su distribución, ya que las características moleculares y biológicas del tumor primario pueden presentar ciertas predilecciones topográficas.

En relación con el tipo de lesión, en CP es predominantemente osteoblástica, mientras que en CM tienden a coexistir lesiones blásticas y líticas. En cáncer pulmonar, tiroideo y renal son usualmente líticas.

## Fisiopatología de las metástasis óseas

### Remodelación ósea fisiológica

El hueso es un órgano único, brinda soporte estructural, regulación del metabolismo del calcio y protección de estructuras viscerales vitales (11). Para cumplir estas funciones debe mantener una homeostasis entre resorción y depósito óseo; es un balance en funciones osteoclásticas/osteoblásticas (12). Cualquiera que sea la causa de disregulación

de estas funciones, puede generar enfermedad ósea (13). La EMO tiene mecanismos patológicos que constituyen un patrón osteoclastogénico predominantemente osteolítico (14).

El hueso está formado por matriz ósea extracelular y un componente celular con predominio de osteocitos (90%-95%), osteoblastos (4%-6%), osteoclastos (1%-4%) y por células estromales de la médula ósea (15-17). La matriz está conformada por un componente orgánico de colágeno tipo I, proteoglicanos y glicoproteínas, y un componente inorgánico de cristales de hidroxapatita (18).

Los osteoblastos se derivan de células madre mesenquimales cuya diferenciación está inducida por endotelina 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico y proteínas óseas morfogenéticas (19). Los osteoblastos se encargan de generar nueva matriz ósea y ayudan a la mineralización mediante la formación de cristales de hidroxapatita; algunos osteoblastos quedan embebidos en dicha matriz y se diferencian de los osteocitos, los cuales tienen una función de comunicación entre osteoblastos y osteoclastos para regular la remodelación ósea, además de interconectarse y detectar las fuerzas mecánicas (mecanotransductores) con el mismo propósito de regulación (16).

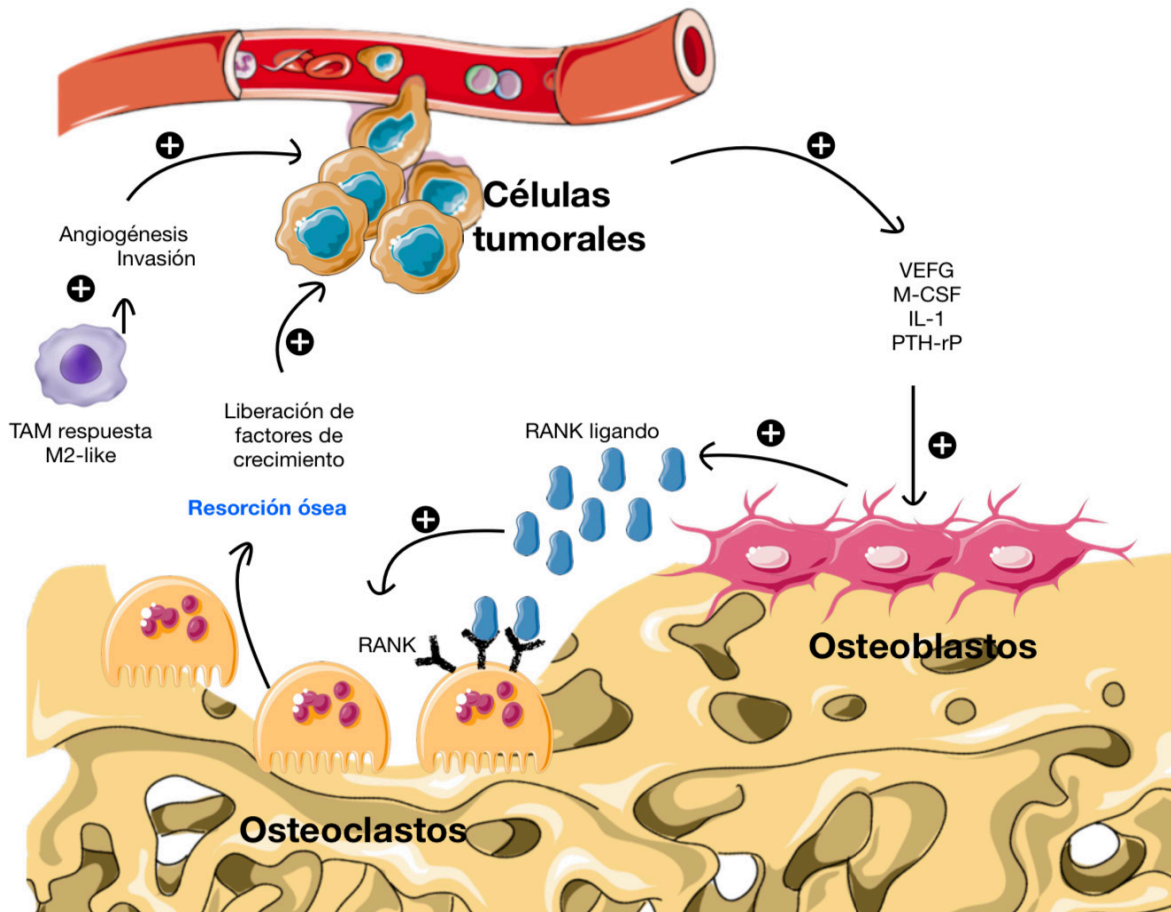
Los osteoclastos se derivan de los monocitos de la médula ósea y son los encargados de la resorción del hueso (15,20). El RANK ligando (RANKL) es producido esencialmente por los osteoblastos y se une al RANK de los monocitos induciendo su maduración en osteoclastos (21). Los osteoclastos t pueden ser activados por medio del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, por sus siglas en inglés), también producido por osteoblastos. Existen estimulantes sistémicos para la activación de osteoclastos, como la 1,25-dihidroxivitamina D3 y la hormona paratiroidea (PTH); los factores antiosteoclásticos son la calcitonina, IL-4, IL-18 y el interferón B (17).

La osteoprotegerina (OPG) es un receptor “señuelo” para el RANKL, también producido por osteoblastos para disminuir la activación de los osteoclastos, por lo tanto la relación RANKL:OPG regula la osteoclastogénesis (21). Cuando esta relación es elevada, predomina el mecanismo osteoclástico y cuando es baja, ocurre lo contrario.

En condiciones patológicas como la enfermedad metastásica, los osteoclastos son sobreestimulados para la degradación ósea y los osteoblastos fallan en depositar hueso neoformado (1).

### Mecanismos patológicos en metástasis

Desde 1889, Stephen Paget, en un intento por explicar el trofismo de las células tumorales mamarias por el hueso, describió: “Como una semilla de una planta que es transportada en todas las direcciones, sin embargo sólo vive y crece la que cae en suelo fértil” (22). Hoy, más de 130 años después, la hipótesis que mejor describe el proceso de metástasis sigue siendo la de “la semilla y la tierra”. El hueso es un tejido complejo y altamente metabólico que brinda un microambiente fértil para células tumorales metastásicas (11). Esta *fertilidad* yace en factores de crecimiento, factores de neovascularización, citocinas y quimiocinas que facilitan el proceso de colonización y mantenimiento neoplásico (12) (figura 1). Las células tumorales sobreexpresan receptores de quimiocinas como el CXCR4, cuyo ligando es secretado por células estromales de la médula ósea y existen otras interacciones de ejes de quimiocinas implicados en este proceso (CXCR-6/CXCL16 y CXCR3/CXCL10) de osteotropismo (23,24). Estos procesos forman *nichos* metastásicos óseos incluso en estadios tempranos del cáncer, en los cuales la enfermedad no es detectada por los métodos actuales de imagenología; incluso, estos cúmulos celulares pueden entrar en un estado de *quiescencia* por un tiempo variable durante el cual las células neoplásicas sufren un proceso de “osteomímica” para adquirir marcadores osteoblásticos y/o osteoclásticos que les permiten escapar de agentes quimioterapéuticos y de la respuesta inmunitaria (25). Específicamente en CM, las células tumorales tienen receptores de calcio que están implicados en la migración hacia tejidos ricos en este mineral (26).



**Figura 1.** Círculo vicioso de la enfermedad metastásica ósea.

RANK: Receptor activador para el factor nuclear Kappa Beta. TAM: Macrófagos asociados a tumor. VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular. M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos. IL-1: Interleucina 1. PTH-rP: Péptido relacionado a la paratohormona.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Cuando la enfermedad metastásica progresa en un periodo de meses a años, este *nicho* quiescente inicia una etapa de progresión con activación de células tumorales y formación de lesiones micrometastásicas que pueden ser detectadas por métodos de imagen y con buena respuesta terapéutica a antineoplásicos. Con el tiempo, estas lesiones se vuelven refractarias al tratamiento, por lo que la carga tumoral aumenta de forma exponencial y causa lesiones macrometastásicas en las cuales existe el riesgo de eventos esqueléticos relacionados (SRE, por sus siglas en inglés), como las fracturas patológicas, la hipercalcemia, la lesión medular, la necesidad de radioterapia y la necesidad de cirugía ósea (27). En esta etapa de la EMO es cuando la mayoría de las intervenciones tienen una intención paliativa.

### Avances en el entendimiento fisiopatológico

Hay evidencia creciente acerca de los microambientes hipóxicos y su influencia en la EMO. El hueso es considerado un ambiente hipóxico, característica compartida por el ambiente intratumoral (28). De acuerdo con Vaupel *et al.*, la mediana de la presión parcial de oxígeno en cáncer —incluyendo cuello uterino, mama y neoplasias de cabeza y cuello— es de 10 mm Hg, significativamente menor a las cifras tisulares convencionales que oscilan entre 24 y 57 mm Hg (29). Por esto, la hipoxia está íntimamente relacionada con comportamientos malignos en células tumorales. Estudios *in vitro* han demostrado que la hipoxia genera activación osteoclástica mediante la secreción de citocinas proosteoclásticas, como RANK, VEGF, factor estimulante de colonias



de macrófagos (M-CSF, por sus siglas en inglés) e inhibición de la producción de osteoprotegerina (30). La hipoxia se ha relacionado recientemente con la activación de un microambiente inmunosupresor, en parte por la infiltración de células denominadas *macrófagos asociados al tumor* (TAM, por sus siglas en inglés) (31). Este tipo de células se activan con fenotipo tipo M1-like o M2-like, la primera asociada a actividad antitumoral, la segunda asociada a angiogénesis, remodelación de matriz, migración e invasión tumoral lo cual resulta en progresión tumoral (32). El microambiente metastásico también parece ser diferente de acuerdo con el subtipo de lesión presente. Ihle et al. (33) realizaron un análisis molecular en CP comparando las lesiones líticas con las blásticas y encontraron que existen diferentes vías de señalización. Las lesiones blásticas enriquecidas en pSTAT3 (vía de JAK-STAT) y las líticas en pAKT (vía de PI3K-AKT) son las que han dilucidado nuevos blancos terapéuticos según la apariencia radiológica de la lesión.

Se han descubierto factores de transcripción denominados *factores inducibles por hipoxia* (HIF, por sus siglas en inglés) que median la respuesta tumoral a este tipo de microambiente (34). La hipoxia promueve fenotipos malignos de las células neoplásicas a través de angiogénesis, transición epitelial-mesenquimal de las células tumorales (lo que les permite un asentamiento mayor en el hueso por su parecido con las células de la médula ósea), invasión, formación de células madre tumorales (capacidad de autorrenovación y diferenciación), quiescencia tumoral (lo que permite que haya células resistentes a la hipoxia y activación en condiciones de normoxia) y generación de nichos tumorales premetastásicos (35,36).

## Complicaciones de la enfermedad metastásica ósea

Estas son denominadas en la literatura como SRE y comprenden fracturas patológicas, hipercalcemia, lesión medular espinal y dolor mal controlado, por lo que requieren cirugía y/o radioterapia (25). En promedio, un paciente con enfermedad metastásica experimenta un SRE cada 3 a 6 meses. El dolor es el evento más común, los síntomas dependen de la localización; son más sintomáticas las SRE de base de cráneo (asociadas a neuralgias, cefalea y parálisis

de nervios craneales), vertebrales (por extensión al espacio epidural), pelvis y fémur proximal (por inestabilidad mecánica) (2). La hipercalcemia usualmente es secundaria a la enfermedad osteolítica (80% de los casos) y se encuentra más relacionada con carcinoma escamocelular de pulmón, CM, carcinoma de células claras y MM (2).

La compresión espinal es una emergencia oncológica. Usualmente está precedida de dolor nocturno progresivo y algunos presentan síntomas radicales. Esta complicación frecuentemente se presenta con déficit motor de extremidades inferiores (96%), y síntomas esfinterianos más tardíos e infrecuentes (61%). De aquellos que conservaban la marcha antes de la compresión, solo el 45% la recupera después del tratamiento, con resultados muy similares con radioterapia o cirugía (37).

Hay biomarcadores que se han utilizado en la predicción de SRE. El n-telopéptido de colágeno tipo 1 (NTX) urinario ha demostrado ser un fuerte predictor no solo de SRE, sino también de progresión ósea de la enfermedad y de muerte. Por lo tanto, se recomienda el uso de bifosfonatos cuando los valores comienzan a elevarse por encima del rango normal (>50 nmol/mmol creatinina) (38-40).

## Fracturas patológicas

Las más comunes son las vertebrales y las costales (2). Las fracturas en huesos de carga son asociadas a lesiones predominantemente líticas. Estudios previos han mostrado que el riesgo de fractura es más elevado en MM (43%), seguido de CM (35%), CP (19%) y cáncer pulmonar (19%) (41). Esta investigación evidenció que este SRE se asocia con aumento de la mortalidad, especialmente en CM en el que la mortalidad aumenta 32% y CP con aumento del 20%.

## Predicción de fracturas

El aumento de la morbilidad asociado a fracturas patológicas ha generado que la prevención de las mismas se convierta en un objetivo primordial. Clásicamente se ha utilizado el puntaje de Mirels (42) para predecir fracturas, de acuerdo con variables como localización, naturaleza de la

lesión (lítica, mixta o blástica), dolor y tamaño. Un puntaje  $\geq 8$  usualmente requiere fijación quirúrgica profiláctica y aquellos con 10 o más tienen un riesgo extremadamente alto de fracturas ( $>50\%$ ). Actualmente se le da más valor a la predicción basada en hallazgos tomográficos, en especial con respecto al grado de afectación del hueso en los cortes transversos.

Damron *et al.* (43) realizaron una comparación entre el puntaje de Mirels (42) y un análisis de rigidez estructural basado en TC (CTRA, por sus siglas en inglés) para la predicción de fractura. Se consideró riesgo de fractura un CTRA con disminución del 35% de la rigidez axial, torsional y en flexión y un Mirels de 9 o más. Se encontró una sensibilidad del 100% del CTRA vs. 66,7% del Mirels y especificidad de 60,6% vs. 47,9%.

## Tratamiento

La mayoría de los objetivos van dirigidos a paliación de los síntomas, prevención de los SRE y en algunas ocasiones control oncológico local con metastasectomía (2).

El evento fisiopatológico básico de la enfermedad metastásica es la destrucción ósea, por tanto la mayoría de objetivos terapéuticos van encaminados a la inhibición de la actividad resorptiva.

## Bifosfonatos

Estos fármacos tienen alta afinidad por cristales de hidroxapatita y su actividad básica se basa en contrarrestar la acción de los osteoclastos. Se clasifican en bifosfonatos nitrogenados y no nitrogenados, y los primeros son los más ampliamente utilizados. Los efectos antitumorales de estos fármacos se presentan con las dosis frecuentes que llevan a altas concentraciones intratumorales con acción en los TAM, células endoteliales y osteoblastos (44).

Estudios han demostrado que los bifosfonatos, en especial el ácido zoledrónico (ZOL), tienen un impacto importante en la prevención de SRE en paciente con EMO, especialmente en CM y CP (45-47). Hay controversia en el efecto que pueden tener

sobre la sobrevida y en la prevención de aparición de enfermedad metastásica; sin embargo, se han demostrado efectos positivos en estos desenlaces en el estudio AZURE (48) y ABCSG-12 (49) con ZOL en CM y en el estudio de Rodrigues *et al.* (50) con efecto positivo del clodronato IV en CP, retardando la aparición de primera metástasis.

Evidencia reciente indica que puede haber un efecto neoadyuvante del ZOL en CM con aumento de la apoptosis tumoral y disminución de angiogénesis en CP (51). En CM los efectos más importantes se han encontrado en los fenotipos tumorales con receptores hormonales positivos.

En MM y CM los bifosfonatos deben ser prescritos con la primera confirmación radiológica de metástasis, independientemente de la sintomatología. En CP deben ser restringidos para pacientes resistentes a castración, ya que aquellos hormonosensibles tienen poca incidencia de SRE (17). En otros tipos de cáncer, los bifosfonatos deben ser usados en presencia de síntomas, enfermedad predominantemente esquelética o complicaciones como la hipercalcemia relacionada con la EMO. En este escenario el ZOL es el más efectivo en reducción de los niveles de calcio séricos (52).

Los efectos adversos más comunes del uso de bifosfonatos incluyen fatiga, fiebre, náuseas, artralgias, anemia, hipocalcemia, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas del fémur (5), estos dos últimos más asociados con el uso prolongado (53). La dosis usual de ZOL es de 4 mg cada 3-4 semanas o cada 12 semanas (esta última dosis especialmente en enfermedad bien controlada y poco agresiva) (tabla 1) (54).

## Anticuerpo monoclonal contra el RANKL

El denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 anti-RANKL. Se une al RANKL bloqueando la interacción con su receptor (RANK), inhibiendo la osteoclastogénesis y la actividad osteoclástica, pilares del círculo vicioso tumoral (55). Estudios comparativos con ZOL han demostrado superioridad del denosumab en la prevención de SRE en CP y CM (56-58). En otros tumores sólidos y MM ha demostrado no ser inferior al ZOL (56); sin embargo, tiene la ventaja de no producir nefrotoxicidad, por lo cual es una alternativa importante en pacientes

con afectación renal y en MM. La mayoría de los estudios administran dosis de 60 mg a 120 mg subcutáneos cada 4 semanas (55), intervalos más prolongados (cada 3 a 6 meses) en enfermedad bien controlada y poco agresiva.

Actualmente, la FDA (por las siglas en inglés de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) tiene aprobado el uso del denosumab para tratamiento de tumor de células gigantes en pacientes con esqueleto inmaduro

(tumores irresecables o resección con morbilidad excesiva), para prevención de SRE en adultos con EMO de tumores sólidos y para incrementar la masa ósea en pacientes con alto riesgo de fractura por terapia de deprivación hormonal tanto para CP como CM (55). Los efectos adversos son similares a los bifosfonatos: náuseas, fatiga, diarrea y osteonecrosis mandibular (59). No presenta acumulación ósea, por lo cual la suspensión en pacientes osteoporóticos tiene el riesgo de efecto de rebote.

**Tabla 1.** Dosis aprobadas e indicaciones de antirresortivos para enfermedad metastásica ósea

| Fármaco e indicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Aprobación regulatoria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prevención de eventos esqueléticos relacionados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido zoledrónico 4 mg IV cada 3-4 semanas a 12 semanas.               <ul style="list-style-type: none"> <li>Esquemas cada 12 semanas no parecen ser inferiores comparados con cada 4 semanas; sin embargo, hay incertidumbre sobre si pueden presentar más SRE a largo plazo, por tanto es prudente iniciar cada 3-4 semanas por 3 a 6 meses (61).</li> <li>No requieren periodo de “vacaciones”.</li> </ul> </li> <li>Denosumab 120 mg SC cada 4 a 12 semanas.               <ul style="list-style-type: none"> <li>El esquema mensual es el más utilizado actualmente.</li> <li>No se acumula en hueso; riesgo de efecto de rebote con la suspensión (fracturas vertebrales). Se recomienda dosis única de ZOL una vez suspendido.</li> <li>No genera hipocalcemia.</li> </ul> </li> <li>Pamidronato 90 mg IV cada 3-4 semanas</li> <li>Clodronato 1600 mg VO/día</li> <li>Ibandronato 50 mg VO/día</li> <li>Ibandronato 6 mg IV/mensual</li> </ul> | <p>Todos los tumores sólidos y mieloma múltiple</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En CM, CP resistente a la castración con EMO, independientemente de los síntomas.</li> <li>En EMO de forma continua durante todo el curso de la enfermedad; si la enfermedad está en remisión &gt;2 años, suspender.</li> <li>Cáncer renal, pulmonar y otros cánceres sólidos con EMO y expectativa de vida &gt;3 meses.</li> <li>Denosumab preferido en tasa de filtración glomerular &lt;60 mL/min.</li> </ul> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CM y MM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Lesiones osteolíticas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Prevención de pérdida ósea asociada al tratamiento</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Denosumab 60 mg SC cada 6 meses</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | CP y CM con terapia de deprivación hormonal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

CM: cáncer de mama; CP: cáncer de próstata; EMO: enfermedad metastásica ósea; IV: intravenoso; MM: mieloma múltiple; SC: subcutáneo.

Fuente: Adaptada de Coleman et al. (52,62).

## Nuevos avances farmacológicos

Los inhibidores del Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) como el sirolimus y el everolimus, llevan a sobreexpresión de la OPG (60) alterando la relación RANKL/OPG lo cual causa un efecto antiosteoclástico. Actualmente se encuentra aprobado el everolimus en asociación con exemestano para pacientes con CM receptor hormonal y Her2 positivo (61), en quienes ha mostrado efectividad independiente de bifosfonatos.

Estudios en cánceres pulmonar y renal muestran resultados positivos y en MM asociado a lenalidomide o solo muestra actividad antimieloma (62).

Los inhibidores de proteosoma (IP), bortezomib, disminuyen la osteoclastogénesis por inhibición del NF-κB. Tienen efectos anabólicos, utilizados en MM por su efecto antimieloma (63); aunque se ha descrito un fenómeno de sobreexpresión en algunos pacientes, disminuyendo su eficacia con el paso del tiempo.

En CP, se ha demostrado que los moduladores androgénicos (abiraterone y enzalutamide) disminuyen el dolor óseo y retardan la aparición de SRE por mecanismos aún no esclarecidos completamente (64).

Investigaciones recientes han tratado de dilucidar blancos moleculares relacionados con el microambiente metastásico. Se han estudiado prodrogas activadas por la hipoxia (HAPs, por sus siglas en inglés) e inhibición de los HIF como mecanismo para erradicar células metastásicas hipóxicas (65). El mecanismo de acción radica en daño e interferencia en la replicación del ADN tumoral. Entre estos compuestos, los más estudiados son el evofosfamide (TH-302) y las moléculas AQ4N y PR-104 (28).

Los inhibidores de la catepsina-K y del c-Src no tienen indicaciones actuales, incluso el primero fue discontinuado por el riesgo de fibrilación auricular y eventos cerebrovasculares.

### Radiofármacos

Avances en radiofármacos han permitido una liberación selectiva de radiación a través de marcadores radioactivos selectivos de hueso, para evitar el compromiso de órganos sanos. Estos medicamentos inducen daño del ADN y apoptosis (24). El más utilizado, el radio-223, es un radiofármaco emisor de partículas alfa, que, a diferencia de la radioterapia convencional, es más selectivo y con un rango de radiación más corto. Esto disminuye la toxicidad y se logran efectos antitumorales en sitios anatómicos hipóxicos (66). La FDA lo ha incluido en CP con compromiso hormonal refractario (67).

### Puntajes para la toma de decisiones

Los modelos de predicción y pronóstico de supervivencia son esenciales para la toma de decisiones en el paciente con EMO del esqueleto apendicular. Son una herramienta que tiene en cuenta el pronóstico vital para invertir esfuerzos terapéuticos y recursos en salud. Existen actualmente más de 10 modelos de predicción; sin embargo, los que han demostrado mayor rendimiento son el PATH Fx 3.0, 2013-SPRING y el Opti Model (68). Estos modelos categorizan los pacientes en rangos de supervivencia, teniendo en

cuenta variables como subtipo histológico primario tumoral, localización de la lesión, fractura actual o inminente y funcionalidad del paciente (en relación con la escala Karnofsky). En general, pacientes con supervivencia baja a corto plazo son sometidos a medidas de soporte, procedimientos quirúrgicos de baja complejidad y medidas paliativas como radioterapia para evitar complicaciones asociadas a la cirugía; y aquellos con supervivencia mayor a un año son sometidos a procedimientos más complejos, como reconstrucciones protésicas, que son más predecibles en su funcionamiento a mediano y largo plazo (69,70).

### Alternativas paliativas

Los objetivos del manejo paliativo son alivio del dolor, preservación de la función y mantenimiento de la integridad estructural esquelética. La radioterapia ha sido el manejo paliativo por excelencia especialmente para el control del dolor. La dosis paliativa usual es de 8 Gy como única fracción o 20 a 30 Gy en 5 a 10 fracciones.

Existen otras alternativas actuales paliativas, como la vertebroplastia percutánea, ablación por radiofrecuencia, terapia fotodinámica, embolización y ablación química (71). Estas alternativas son más utilizadas en regiones en las cuales las lesiones son irresecables y la proximidad con estructuras vitales dificulta las intervenciones quirúrgicas, como en las lesiones vertebrales. Igualmente, el advenimiento de la radioterapia estereotáctica permite dosis mayores de irradiación, mucho más focalizadas, pero con la desventaja de presentar mayor riesgo de fracturas vertebrales por compresión.

### Pronóstico

Depende en gran medida del tumor primario y de la histología de este. La mediana de supervivencia es mucho mejor en CP y CM, incluso medida en años (72); en contraste con cáncer pulmonar, la cual es usualmente de pocos meses (8). Con frecuencia, la enfermedad metastásica visceral es de peor pronóstico que la ósea en la mayoría de los cánceres. Plunkett *et al.* (73) evidenciaron en su estudio que la sobrevida de los pacientes con CM que tenían enfermedad metastásica confinada

al hueso era mucho mejor que la de aquellos con enfermedad visceral (24,0 meses vs. 5,5).

La extensión del compromiso esquelético también afecta la supervivencia. En CP se desarrolló un índice de gammagrafía basado en el porcentaje de compromiso esquelético (74), según el cual los pacientes con compromiso bajo, intermedio y extenso presentaron sobrevividas de 18,3, 15,8 y 8,1 meses, respectivamente. En MM hay factores pronósticos importantes, como valores de proteína C reactiva y de B2-microglobulina, según los cuales la sobrevivida puede ser desde pocos meses hasta más de 5 años (75).

## Conclusión

La EMO es una complicación frecuente de los tumores sólidos que resulta en una morbilidad significativa de los pacientes con cáncer y exige importantes recursos técnico-científicos para su tratamiento. En las últimas décadas se han dilucidado más profundamente algunos de los mecanismos asociados a la aparición de la enfermedad metastásica ósea, lo que ha permitido dirigir los esfuerzos de investigación al desarrollo de agentes terapéuticos específicos. Estos avances han contribuido al mejoramiento del abordaje de los tumores osteotrópicos para identificar los pacientes con alto riesgo de eventos esqueléticos relacionados y con el objetivo de un manejo precoz para la prevención de la enfermedad metastásica ósea.

## Referencias

1. Yoneda T, Hiraga T. Crosstalk between cancer cells and bone microenvironment in bone metastasis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):679-87. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.070>
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15; 12(20 Pt 2):6243s-6249s. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0931>
3. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(2):125-33. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9697-2>
4. Niederhuber JE, editor. *Abeloff's clinical oncology*. Sixth ed. Elsevier [internet]; 2020 [citado: 2022 oct. 10]. Disponible en: <https://www.elsevier.ca/ca/product.jsp?isbn=9780323568159>
5. Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(6):411-25. <https://doi.org/10.1038/nrc3055>
6. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol.* 2013;13(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-58>
7. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(3):165-76. <https://doi.org/10.1053/ctrv.2000.0210>
8. Hoffmann NE, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML. Differences in organ system of distant metastasis by renal cell carcinoma subtype. *J Urol.* 2008;179(2):474-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.036>
9. Huang J-F, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):482. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>
10. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg.* 1940;112(1):138-49. <https://doi.org/10.1097%2F00000658-194007000-00016>
11. Shupp AB, Kolb AD, Mukhopadhyay D, Bussard KM. Cancer metastases to bone: Concepts, mechanisms, and interactions with bone osteoblasts. *Cancers (Basel).* 2018;10(6):182. <https://doi.org/10.3390/cancers10060182>
12. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev.* 2008;27(1):41-55. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9109-4>
13. Mastro AM, Gay CV, Welch DR, Donahue HJ, Jewell J, Mercer R, et al. Breast cancer cells induce osteoblast apoptosis: a possible contributor to bone degradation. *J Cell Biochem.* 2004;91(2):265-76. <https://doi.org/10.1002/jcb.10746>
14. Yoneda T. Mechanisms of preferential metastasis of breast cancer to bone (Review). *Int J Oncol.* 1996;9(1):103-9. <https://doi.org/10.3892/ijo.9.1.103>
15. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys.* 2014;561:3-12. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.003>



16. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229-38. <https://doi.org/10.1002/jbmr.320>
17. D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Update on bone metastasis management. *J Bone Oncol.* 2019;15:004. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.10.004>
18. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA. Pathogenesis of bone disease in multiple myeloma: from bench to bedside. *Blood Cancer J.* 2018;8(1):7. <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0037-4>
19. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol.* 2017;9:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.001>
20. Mullender MG, Van Der Meer DD, Huiskes R, Lips P. Osteocyte density changes in aging and osteoporosis. *Bone.* 1996;18(2):109-13. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00444-0](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00444-0)
21. Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D. RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep.* 2016;36(4):e00366. <https://doi.org/10.1042/bsr20160150>
22. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet.* 133(3421):571-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)49915-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)49915-0)
23. Lee JH, Kim HN, Kim KO, Jin WJ, Lee S, Kim HH, *et al.* CXCL10 promotes osteolytic bone metastasis by enhancing cancer outgrowth and osteoclastogenesis. *Cancer Res.* 2012;72(13):3175-86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-0481>
24. Ha HK, Lee W, Park HJ, Lee SD, Lee JZ, Chung MK. Clinical significance of CXCL16/CXCR6 expression in patients with prostate cancer. *Mol Med Rep.* 2011;4(3):419-24. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.446>
25. Kan C, Vargas G, Le Pape F, Clézardin P. Cancer cell colonisation in the bone microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1674. <https://doi.org/10.3390/ijms17101674>
26. Saidak Z, Boudot C, Abdoune R, Petit L, Brazier M, Mentaverri R, *et al.* Extracellular calcium promotes the migration of breast cancer cells through the activation of the calcium sensing receptor. *Exp Cell Res.* 2009;315(12):2072-80. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.03.003>
27. Phadke PA, Mercer RR, Harms JF, Jia Y, Frost AR, Jewell JL, *et al.* Kinetics of metastatic breast cancer cell trafficking in bone. *Clin Cancer Res.* 2006;12(5):1431-40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1806>
28. Hiraga T. Hypoxic microenvironment and metastatic bone disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3523. <https://doi.org/10.3390/ijms19113523>
29. Vaupel P, Höckel M, Mayer A. Detection and characterization of tumor hypoxia using pO2 histography. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(8):1221-35. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1628>
30. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orriss IR, Hoebertz A, Rosendaal M, *et al.* Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J Cell Physiol.* 2003;196(1):2-8. <https://doi.org/10.1002/jcp.10321>
31. LaGory EL, Giaccia AJ. The ever-expanding role of HIF in tumour and stromal biology. *Nat Cell Biol.* 2016;18(4):356-65. <https://doi.org/10.1038/ncb3330>
32. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11(10):889-96. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>
33. Ihle CL, Provera MD, Straign DM, Smith EE, Edgerton SM, Van Bokhoven A, *et al.* Distinct tumor microenvironments of lytic and blastic bone metastases in prostate cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):1-9. <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0753-3>
34. Keith B, Johnson RS, Simon MC. HIF1 $\alpha$  and HIF2 $\alpha$ : sibling rivalry in hypoxic tumour growth and progression. *Nat Rev Cancer.* 2011;12(1):9-22. <https://doi.org/10.1038/nrc3183>
35. Schito L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Master regulators of cancer progression. *Trends Can.* 2016;2(12):758-70. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2016.10.016>
36. Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat Med.* 2017;23(10):1124-34. <https://doi.org/10.1038/nm.4409>
37. Hill ME, Richards MA, Gregory WM, Smith P, Rubens RD. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer.* 1993;68(5):969-73. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.463>
38. Bundred NJ, Morrison JM, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG, Warwick J, Walker RA. Parathyroid hormone related protein and skeletal morbidity in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):690-2. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(05\)80127-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(05)80127-3)
39. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, *et al.* Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4925-35. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.06.091>
40. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, *et al.* Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):59-69. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji002>
41. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007;110(8):1860-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.22991>
42. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415(Suppl):S4-13. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000093045.56370.dd>
43. Damron TA, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderón N, *et al.* CT-based structural rigidity analysis is more accurate than Mirels scoring for fracture prediction in metastatic femoral lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(3):643-51. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4453-0>
44. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone.* 2011;49(1):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>
45. Paterson AHG, Anderson SJ, Lembersky BC, Fehrenbacher L, Falkson CI, King KM, *et al.* Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):734. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70226-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70226-7)

46. Brufsky AM, Harker WG, Beck JT, Bosserman L, Vogel C, Seidler C, *et al.* Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer*. 2012;118(5):1192-201. <https://doi.org/10.1002/cncr.26313>
47. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98(8):1735-44. <https://doi.org/10.1002/cncr.11701>
48. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, Bell R, Wilson C, Rathbone E, *et al.* Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):997-1006. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70302-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70302-X)
49. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, *et al.* Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015;26(2):313-20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl544>
50. Rodrigues P, Hering FO, Meller A. Adjuvant effect of IV clodronate on the delay of bone metastasis in high-risk prostate cancer patients: A prospective study. *Cancer Res Treat*. 2011;43(4):231. <https://doi.org/10.4143%2Fcr.2011.43.4.231>
51. Santini D, Zoccoli A, Gregorj C, Di Cerbo M, Iuliani M, Pantano F, *et al.* Zoledronic acid induces a significant decrease of circulating endothelial cells and circulating endothelial precursor cells in the early prostate cancer neoadjuvant setting. *Oncology*. 2013;85(6):342-7. <https://doi.org/10.1159/000347226>
52. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014;25(Suppl 3):124-37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl103>
53. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamson B. Risks and benefits of bisphosphonate therapies. *J Cell Biochem*. 2016;117(1):20-8. <https://doi.org/10.1002/jcb.25266>
54. Hutton B, Addison CL, Campbell K, Fergusson D, Mazarello S, Clemons M. A systematic review of dosing frequency with bone-targeted agents for patients with bone metastases from breast cancer. *J Bone Oncol*. 2013;2(3):123-31. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2013.05.001>
55. Sousa S, Clézardin P. Bone-targeted therapies in cancer-induced bone disease. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):227-50. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0353-5>
56. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, *et al.* Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer*. 2016;53:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.011>
57. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, *et al.* Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1564-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.2146>
58. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, *et al.* A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(4):1221-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-05-1933>
59. Ford JA, Jones R, Elders A, Mulatero C, Royle P, Sharma P, *et al.* Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(2):416-30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.016>
60. Mogi M, Kondo A. Down-regulation of mTOR leads to up-regulation of osteoprotegerin in bone marrow cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(1):82-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.04.084>
61. Hortobagyi GN. Everolimus plus exemestane for the treatment of advanced breast cancer: a review of subanalyses from BOLERO-2. *Neoplasia*. 2015;17(3):279-88. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2015.01.005>
62. Günther A, Baumann P, Burger R, Kellner C, Klapper W, Schmidmaier R, *et al.* Activity of everolimus (RAD001) in relapsed and/or refractory multiple myeloma: a phase I study. *Haematologica*. 2015;100(4):541-47. <https://doi.org/10.3324%2Fhaematol.2014.116269>
63. Accardi F, Toscani D, Bolzoni M, Dalla Palma B, Aversa F, Giuliani N. Mechanism of action of bortezomib and the new proteasome inhibitors on myeloma cells and the bone microenvironment: Impact on myeloma-induced alterations of bone remodeling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:172458. <https://doi.org/10.1155/2015/172458>
64. Rizzo S, Galvano A, Pantano F, Iuliani M, Vincenzi B, Passiglia F, *et al.* The effects of enzalutamide and abiraterone on skeletal related events and bone radiological progression free survival in castration resistant prostate cancer patients: An indirect comparison of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:227-33. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.008>
65. Phillips RM. Targeting the hypoxic fraction of tumours using hypoxia-activated prodrugs. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(3):441-57. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2920-7>
66. Turner PG, O'Sullivan JM. <sup>223</sup>Ra and other bone-targeting radiopharmaceuticals-the translation of radiation biology into clinical practice. *Br J Radiol*. 2015;88(1050): 20140752. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140752>
67. Suominen MI, Rissanen JP, Käkönen R, Fagerlund KM, Alhoniemi E, Mumberg D, *et al.* Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(12):908-16. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt116>
68. Ben Gal O, Soh TCF, Vaughan S, Jayasanker V, Mahendra A, Gupta S. The prediction of survival after surgical management of bone metastases of the extremities. A comparison of prognostic models. *Curr Oncol*. 2022;29(7):4703-16. <https://doi.org/10.3390/currenol29070373>
69. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, *et al.* Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. *undefined*. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;27(2):205-11. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1857-9>
70. Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network. *PLoS One*. 2011;6(5):e19956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019956>

71. Saravana-Bawan S, David E, Sahgal A, Chow E. Palliation of bone metastases-exploring options beyond radiotherapy. *Ann Palliat Med.* 2019;8(2):168-77. <https://doi.org/10.21037/apm.2018.12.04>
72. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 1987;55(1):61-6. <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.13>
73. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. implications for management. *Eur J Cancer.* 2000;36(4):476-82. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00331-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00331-7)
74. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, *et al.* Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):948-57. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.3.948>
75. Bataille R, Boccadoro M, Klein B, Durie B, Pileri A. C-reactive protein and beta-2 microglobulin produce a simple and powerful myeloma staging system. *Blood.* 1992;80(3):733-7. <https://doi.org/10.1182/blood.V80.3.733.733>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Cirugía de citorreducción en carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal

### Cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal origin

Silvia Guerrero-Macías<sup>1</sup>, Ada Bustos-Guerrero<sup>2</sup>, Alfonso Márquez-Ustariz<sup>1</sup>, Rodrigo Burgos-Sánchez<sup>1</sup>, Jorge Campillo-Pardo<sup>1</sup>, Raúl Eduardo Pinilla-Morales<sup>3,4</sup>, Mario Abadía-Díaz<sup>3</sup>, Mauricio García-Mora<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Cirugía Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>2</sup> Residente, Cirugía General, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

<sup>3</sup> Unidad Funcional Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>4</sup> Docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

<sup>5</sup> Unidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 01/11/2022

Fecha de aceptación: 14/07/2023

Disponible en internet: 27/07/2023

## Abstract

Peritoneal carcinomatosis results from the implantation of malignant cells detached from a primary tumor in the peritoneum; they are the neoplasms of gastrointestinal origin that most frequently present this involvement. Initially, it was considered a terminal condition that placed the patient in a palliative scenario for systemic chemotherapy. However, during the last century, the study of peritoneal disease has changed the paradigm of the approach in this group of patients, with the appearance of cytoreduction surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as feasible and safe therapeutic options. Currently, knowledge and training in this procedure, associated with an adequate selection of patients by a multidisciplinary group in reference centers, are considered the key to achieving results and benefits for these patients.

**Key words:** Carcinoma, peritoneum, gastrointestinal neoplasms, cytoreduction surgical procedures, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

## Resumen

La carcinomatosis peritoneal resulta del implante de las células malignas desprendidas de un tumor primario en el peritoneo, y son las neoplasias de origen gastrointestinal las que con mayor frecuencia presentan este compromiso. Inicialmente, fue considerada una patología terminal que situaba al paciente en un escenario de manejo paliativo con quimioterapia sistémica; sin embargo, durante el último siglo, el estudio de la enfermedad peritoneal ha cambiado el paradigma del enfoque en este grupo de pacientes, al aparecer la cirugía de citorreducción y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal como opciones terapéuticas factibles y seguras. Actualmente, se considera que el conocimiento y entrenamiento en este procedimiento, asociado a la selección adecuada de pacientes a cargo de un grupo multidisciplinario en centros de referencia, son la clave para lograr los desenlaces y el beneficio para los pacientes.

**Palabras clave:** carcinoma, peritoneo, neoplasias gastrointestinales, procedimientos quirúrgicos de citorreducción, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

## Citación:

Guerrero-Macías S, Bustos-Guerrero A, Márquez-Ustariz A, Burgos-Sánchez R, Campillo-Pardo J, Pinilla-Morales RE, et al. Cirugía de citorreducción en carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal. Rev Col Cancerol. 2023;27(Suppl 3):313-24. <https://doi.org/10.35509/01239015.933>

## Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

## Correspondencia:

Silvia Guerrero Macías

Fellow, Posgrado Médico-Quirúrgico de Cirugía Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.  
Correo electrónico: [sguerrero623@gmail.com](mailto:sguerrero623@gmail.com)

## Introducción

La carcinomatosis peritoneal secundaria a las neoplasias gastrointestinales resulta principalmente del implante en la serosa peritoneal de las células malignas desprendidas de un tumor primario. Inicialmente, fue considerada una patología terminal que situaba al paciente en un escenario de manejo paliativo con quimioterapia sistémica, con una supervivencia general menor a seis meses por su respuesta limitada a las terapias convencionales (1); sin embargo, durante el último siglo, el estudio de la enfermedad peritoneal ha logrado un cambio en el enfoque en este grupo de pacientes.

En 1995, Paul Sugarbaker propuso y describió el manejo del compromiso tumoral peritoneal con la cirugía de citorreducción o peritonectomía (CCR, por sus siglas en inglés) (2), basado en el concepto de una enfermedad localmente avanzada que requiere la resección de todo el daño peritoneal macroscópicamente visible asociado a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, por sus siglas en inglés), con resultados alentadores (3-5). Sin embargo, se ha demostrado que los desenlaces oncológicos están ligados a la naturaleza del tumor primario, a la extensión del compromiso peritoneal y a la posibilidad de lograr una citorreducción completa (CC0), criterios que hoy en día se consideran los pilares para definir quién es candidato a una cirugía de citorreducción (6).

Este trabajo hace una revisión narrativa de la evidencia sobre carcinomatosis peritoneal secundaria a neoplasias gastrointestinales, y con base en esta y en la experiencia del grupo de malignidad peritoneal de la institución, elaborar unas pautas que faciliten a los profesionales involucrados en el manejo de los pacientes oncológicos el acercamiento y orientación terapéutica de los pacientes con carcinomatosis peritoneal.

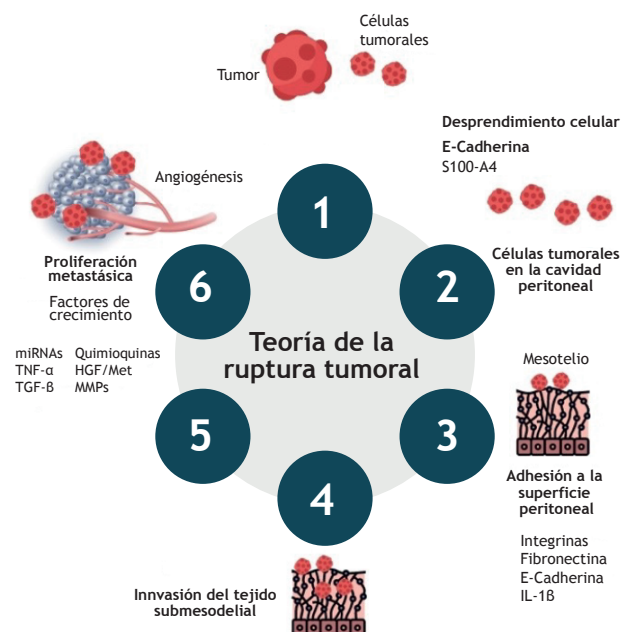
## Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible en las bases de datos Medline, Scopus y Embase hasta septiembre 15 del 2022. Se usaron las palabras clave: “peritoneal”, “carcinomatosis”, “gastrointestinal”, “cytoreductive surgery”, “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy”, “landmarks”. Se seleccionaron los principales ensayos clínicos y revisiones más recientes para cada una de las neoplasias gastrointestinales.

Posteriormente, se excluyeron artículos de revisión con información ya referenciada en los estudios más representativos en cada escenario.

## Generalidades de la enfermedad peritoneal

La enfermedad peritoneal fue descrita por primera vez en 1931 por Sampson al analizar 25 casos de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario (7). La teoría de la ruptura tumoral es la que mejor sustenta los mecanismos de diseminación peritoneal (8); esta diseminación se produce en varias etapas: en la primera, la supresión de la molécula cadherina-E y la sobreexpresión de la molécula S100-A4 son determinantes en el proceso del desprendimiento celular, pues les permite a las células tumorales alcanzar la cavidad peritoneal e implantarse sobre las serosas (9). En la siguiente etapa, estas células se adhieren a las células mesoteliales y su posterior contracción permite la exposición de la membrana basal (etapa 3), lo que facilita la invasión del tejido submesotelial (etapas 4 y 5) y da lugar a la proliferación y crecimiento de las células tumorales en las serosas producto de la activación de diferentes factores de crecimiento y angiogénesis (etapa 6) (8-10) (figura 1).



**Figura 1.** Fisiopatología de la carcinomatosis peritoneal. Teoría de la ruptura tumoral.

Fuente: Elaboración propia de los autores.



El conocimiento de la fisiopatología de la carcinomatosis permite reconocer algunos puntos con mayor posibilidad de compromiso metastásico como resultado del flujo y reabsorción del líquido peritoneal: 1) la pelvis (por gravedad); 2) el ligamento redondo, falciforme y de Treitz (puntos fijos en la superficie peritoneal), y 3) el antro gástrico, la válvula ileocecal y la unión rectosigmoidea (la peristalsis genera un movimiento limitado de la superficie visceral por fijación al retroperitoneo) (11-13). La presentación clínica de la carcinomatosis peritoneal es variable y, en un inicio, asintomática; los síntomas van a estar vinculados al tumor primario o serán inespecíficos, como dolor y distensión abdominal, alteraciones del tránsito intestinal y sensación de masa abdominal (1).

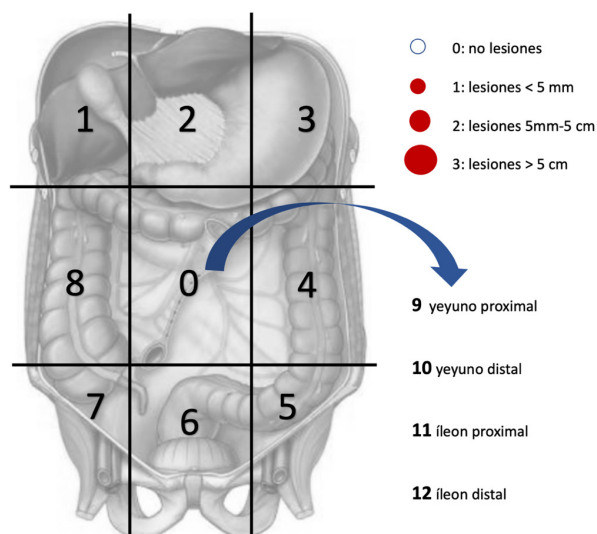
Según la neoplasia primaria gastrointestinal, el control de la enfermedad puede asociar el manejo quirúrgico en conjunto con la hipertermia y el efecto directo de los agentes de quimioterapia sobre la superficie peritoneal; este efecto está condicionado a que se haya logrado una citorreducción completa, debido a que la absorción pasiva de estos medicamentos es de 1 a 3 mm de profundidad (14,15).

## Evaluación de la extensión del compromiso peritoneal

### Índice de carcinomatosis peritoneal

El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) clasifica la extensión de la enfermedad dividiendo el abdomen en nueve regiones y el intestino delgado en cuatro regiones adicionales. Se calcula evaluando el tamaño del implante peritoneal y su distribución en cada superficie (16). Para cada una de las regiones se determina una puntuación según el tamaño de la lesión. Una puntuación de 0 significa que no hay depósitos malignos macroscópicamente visibles; a los nódulos tumorales <0,5 cm se les asigna 1 punto; a los nódulos tumorales entre 0,5-5,0 cm, 2 puntos, y 3 puntos a los >5,0 cm (17) (figura 2). En general, se ha determinado que el ICP es un factor independiente para la supervivencia en las neoplasias gastrointestinales. Su relación es inversamente proporcional y en algunos escenarios se ha establecido un límite en su valor para considerar el manejo con cirugía de citorreducción

(18-20). En el caso del cáncer de colon, cuando el ICP es superior a 20, la tasa de supervivencia a cinco años es inferior al 10%, convirtiéndose en una contraindicación relativa para este tratamiento combinado (21).



**Figura 2.** Índice de carcinomatosis peritoneal.

Fuente: Adaptada de Brücher et al. (2).

### Métodos diagnósticos

La tomografía computarizada (TC) es, generalmente, el primer estudio que se realiza en los pacientes con neoplasias avanzadas y sospecha de carcinomatosis peritoneal; sin embargo, la sensibilidad para la identificación de metástasis peritoneales varía del 24,5% al 94,0% (22,23) según el tamaño del implante. Mientras para la detección de un nódulo >5 cm la sensibilidad puede estar entre 59%-94%, esta disminuye al 9%-28% para lesiones <1 cm y al 11% para las lesiones <0,5 cm (24). Por tanto, no es considerado el método de elección para la evaluación del compromiso peritoneal debido a que puede llegar a subestimar el ICP en un 24%-33% de los casos (25).

El PET-CT con 18-FDG se ha introducido como un estudio de utilidad en el escenario metastásico de los pacientes. La sensibilidad para la detección del compromiso peritoneal puede llegar al 82,6% y la especificidad al 60% (26,27); al igual que la TC, tiene como limitante los falsos negativos en nódulos <5 mm, no hipermetabólicos o con baja celularidad (mucina de bajo grado), o en lesiones ubicadas en

áreas en donde se acumula fisiológicamente el FDG, como el fondo de saco de Douglas, uréteres o vejiga (10,28,29).

Por otra parte, la resonancia magnética (RM) utilizando imágenes ponderadas por difusión ha demostrado una sensibilidad del 90,0% y una especificidad del 95,5% para la detección de carcinomatosis peritoneal (30). Al compararla con la TC, la RM predice con mayor exactitud el ICP en pacientes que requieren ser evaluados para definir una cirugía citorreductiva (31-33); sin embargo, a pesar de ser considerado el estudio más preciso en la identificación detallada de implantes peritoneales, existen limitantes que no permiten en la actualidad su estandarización en todos los centros oncológicos como la imagen de elección al estudiar la enfermedad peritoneal, ya que requiere radiólogos que realicen una lectura detallada cuantitativa y cualitativa de la localización de las lesiones, y que estén familiarizados con esta técnica y su uso en este escenario.

La laparoscopia evalúa de forma precisa el peritoneo parietal y visceral, incluso para nódulos <5 mm, con una sensibilidad del 90%-100%, cuenta con la posibilidad de tomar biopsia y citología para un mejor acercamiento a la extensión de la carcinomatosis con el fin de seleccionar los pacientes candidatos a cirugía de citorreducción o para excluir aquellos con compromiso peritoneal extenso (34,35). Este procedimiento tiene como limitante la valoración adecuada de algunas áreas, como el retroperitoneo y el mesenterio, disminuyendo la sensibilidad a un 80%-90% cuando se trata de determinar la extensión y resecabilidad de la enfermedad (12). La eficacia de este procedimiento al detectar metástasis peritoneales está fuertemente relacionada con una técnica quirúrgica adecuada y sistematizada en la evaluación de la cavidad peritoneal.

La sospecha de carcinomatosis peritoneal puede generarse por las características clínicas de un paciente, según la presencia de algunos factores de riesgo definidos para cada una de las neoplasias gastrointestinales, o por un estudio de imagen dentro del proceso de estadificación. En cualquiera de estos dos escenarios es importante conocer las características, beneficios y limitaciones de cada opción diagnóstica. Así mismo, reconocer que en las neoplasias con límites más estrictos para

definir la opción de la cirugía citorreductiva, la laparoscopia es la herramienta diagnóstica con mayores beneficios, lo que ha llevado que en nuestra institución esté incluida como parte del proceso de estudio y selección de los pacientes con cáncer gástrico y en aquellos pacientes con imágenes no concluyentes, sospechosas, que limitan la toma de decisiones (10).

## Índice de citorreducción

Otro factor fundamental para definir el pronóstico de los pacientes con metástasis peritoneales es el índice de citorreducción (CCS, por sus siglas en inglés de *complete citoreductive surgery*), puntuación creada por Sugarbaker para cuantificar de forma objetiva la enfermedad residual después de la cirugía citorreductiva (36). Esta puntuación varía de 0 a 3, con el puntaje más alto para tumores residuales >2,5 cm (tabla 1). Se ha demostrado un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con citorreducciones completas (CC0) (20), con una media de 49 meses comparado con 9-21 meses para citorreducciones incompletas, en general (37); en el caso de pacientes con cáncer gástrico, un metaanálisis mostró que la supervivencia a cinco años fue significativamente favorable en cirugías CC0-CC1 (RR=7,96; IC<sub>95%</sub> 2,70-23,41), con una mediana de supervivencia entre 6 y 21,3 meses, comparado con 7,8 y 3,4 meses para CC2-CC3 (37,38).

**Tabla 1.** Clasificación de Sugarbaker para evaluar la integridad en la citorreducción

| CCS | Descripción                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CC0 | No tumor residual (resección R0) (resección en bloque)                                                      |
| CC1 | <0,25 cm de tejido tumoral residual (citorreducción completa)                                               |
| CC2 | 0,25-2,5 cm de tejido tumoral residual (citorreducción incompleta con proporción tumoral residual moderada) |
| CC3 | >2,5 cm de tejido tumoral residual (citorreducción incompleta con alta proporción de tumor residual)        |

CCS: Complete citoreductive surgery.

Fuente: Adaptada de Brücher et al. (2).

## Cirugía de citorreducción en neoplasias de origen gastrointestinal

Ofrecer una supervivencia superior a la que se obtiene con las terapias sistémicas ha sido uno de los principales objetivos del procedimiento de citorreducción para el manejo de la carcinomatosis por neoplasias de origen gastrointestinal.

Actualmente, a la luz de las nuevas líneas de tratamiento sistémico y de las terapias dirigidas, la selección de los pacientes se ha convertido en objeto de diferentes estudios. Los resultados obtenidos hasta el momento son los que a través de los años han dado el respaldo a los grupos de

oncología quirúrgica para incorporar la cirugía de citorreducción como parte del manejo de los pacientes con carcinomatosis peritoneal. En el país, una de las experiencias reportadas incluye un 72,9% de pacientes con neoplasias primarias gastrointestinales y establecen sus criterios de inclusión y esquemas de quimioterapia para el HIPEC (por sus siglas en inglés de *Hipertermic intraperitoneal chemotherapy*) según las recomendaciones internacionales basadas en los estudios multicéntricos y ensayos clínicos (39). A continuación, se presenta la evidencia de mayor relevancia para los diferentes tumores primarios de origen gastrointestinal, en los que la cirugía de citorreducción es considerada una opción terapéutica (tabla 2).

**Tabla 2.** Generalidades de las neoplasias gastrointestinales con compromiso peritoneal

| Naturaleza del tumor primario         | Descripción                                                                                                                                                                 | Desenlaces                                                                                         | Comentarios                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neoplasias de origen apendicular (40) | El riesgo de PMP depende del grado tumoral y de la celularidad de la mucina.<br><br>No límite del ICP para CCR.                                                             | Supervivencia a 5 años del 72,6%-94,0%.<br><br>Supervivencia libre de enfermedad del 56% a 5 años. | Factores asociados a mejor supervivencia:<br>- Tumores de bajo grado.<br>- PCI menores de 20.<br>- CC0.                                                                                   |
| Cáncer de colon (41)                  | Riesgo de carcinomatosis peritoneal:<br>Sincrónica (5,0%-8,5%)<br>Metacrónica (15%-35%)<br>Mayor beneficio de la CCR en ICP<15.<br>Sin beneficio para pacientes con ICP>20. | Supervivencia global a 5 años del 45%-55%.                                                         | Factores asociados a mejor supervivencia:<br>- Tumores bien diferenciados.<br>- No mutación en KRAS.<br>- Inestabilidad microsatelital.<br>- CC0.<br>Se cuestiona el beneficio del HIPEC. |
| Cáncer gástrico (42)                  | Riesgo de carcinomatosis peritoneal al diagnóstico del 30%.<br><br>No existe beneficio de la CCR en ICP>12.                                                                 | Supervivencia global a 5 años del 24,8% en pacientes con CC0.                                      | Factores asociados a mejor supervivencia:<br>- ICP <7.<br>- Tumores distales.<br>- Tumores bien diferenciados.<br>- No compromiso ganglionar.<br>- CC0.                                   |
| Neoplasias del intestino delgado (43) | Mayor beneficio de la CCR en ICP<15.                                                                                                                                        | Supervivencia a 5 años del 25%-40%                                                                 | Factores asociados a mejor supervivencia:<br>- Manejo en los primeros 12 meses del diagnóstico.<br>- Tumores bien diferenciados.<br>- No compromiso de ganglios linfáticos.               |

PMP: pseudomixoma peritoneal; ICP: índice de carcinomatosis peritoneal; CCR: cirugía de citorreducción; HIPEC: quimioterapia hipértérmica intraperitoneal.

## Neoplasias apendiculares mucinosas y pseudomixoma peritoneal

Las neoplasias de origen apendicular son una entidad rara, que podría ser parte del escenario incidental de urgencia en el 0,1% de las apendicetomías (44). Conocer la relevancia de este hallazgo y las recomendaciones en el manejo de estas neoplasias es clave para disminuir la posibilidad de ruptura, diseminación y la posterior presentación de un pseudomixoma peritoneal (PMP), síndrome caracterizado por diseminación peritoneal de mucina, de origen apendicular en más del 80% de los casos (45).

De acuerdo con la presentación histopatológica del PMP, se puede clasificar como de bajo grado, de alto grado, conocido previamente como carcinomatosis peritoneal mucinosa, y PMP con células en anillo de sello (46). El comportamiento de los tumores de bajo grado con unas bajas tasas de replicación y celularidad disminuida (mayor cantidad de mucina) convierten a este grupo en el mejor escenario para el manejo quirúrgico, con una muy baja respuesta a los tratamientos sistémicos. Las recomendaciones de manejo del compromiso peritoneal por neoplasias mucinosas apendiculares se basa en estudios retrospectivos de centros de referencia (45,47,48); si bien, uno de los ensayos clínicos iniciales que demostró la superioridad de la cirugía de citorreducción comparada con la terapia sistémica en cáncer de colon incluyó un porcentaje de pacientes con tumores apendiculares (49), hasta el momento no existe un ensayo clínico específico para este escenario.

Es bien conocido que podría no existir un límite de extensión del compromiso peritoneal para los pacientes con PMP; sin embargo, entre los factores asociados a mejores resultados en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (SG) se describen los PMP de bajo grado, ICP menores de 20, lograr una citorreducción completa y estados funcionales aceptables según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) >2 (50-53). A través del tiempo se ha reportado una SG de 5 años en alrededor del 80% de pacientes con neoplasias de bajo grado e ICP menores de 20 y del 40%-50% para las de alto grado, ICP mayores de 20 o citorreducciones incompletas (53).

## Cáncer de colon

En los últimos años, el desarrollo de nuevos regímenes de tratamiento sistémico para el cáncer de colon metastásico y el aumento de los estudios que respaldan el uso de terapias dirigidas han mejorado la supervivencia para estos pacientes; sin embargo, el comportamiento de los desenlaces en el compromiso peritoneal metastásico son inferiores, considerando el tratamiento quirúrgico con citorreducción y quimioterapia intraperitoneal el estándar en pacientes seleccionados de manera apropiada (54,55). Los primeros estudios que han marcado la selección de pacientes son el resultado de la recopilación retrospectiva de centros de alto volumen en el manejo de patología peritoneal, con resultados del 25% al 40% de supervivencia global a cinco años (56-59). Verwaal *et al.* reportaron el primer ensayo clínico que demostró el beneficio de la CCR asociado al HIPEC para el manejo del compromiso peritoneal (49), marcando el inicio de los cinco ensayos clínicos disponibles para este escenario y que actualmente continúan respaldando el manejo quirúrgico como la mejor alternativa para los pacientes con compromiso metastásico peritoneal (41).

La CCR más HIPEC en los pacientes con cáncer de colon requiere una selección adecuada. Los factores asociados con mejores desenlaces oncológicos son una carga de enfermedad limitada con un valor máximo de 20; sin embargo, con mejores resultados para ICP menores de 15 (60). Se debe conseguir una CC0, o casi completa, para obtener tasas de supervivencia que sobrepasen el beneficio actual de los nuevos esquemas de quimioterapia asociados a terapia dirigida. En relación con los factores dependientes de la naturaleza del tumor primario, un tumor bien diferenciado influye el 24,6% en la supervivencia a cinco años vs. el 0,0% en uno indiferenciado (21,59,60). Adicionalmente, estudios más recientes han mostrado que la ausencia de mutaciones *KRAS*, *BRAF* y la presencia de inestabilidad microsatelital influyen de manera positiva los desenlaces, con una supervivencia a cinco años para los pacientes con inestabilidad microsatelital y sin mutaciones en el gen *KRAS* del 70% vs. 26%-36% en pacientes con mutaciones *BRAF/KRAS* y/o estabilidad microsatelital (61).

El último ensayo clínico publicado (PRODIGE7) ha tenido una controversia importante, pues sus resultados negativos para demostrar el beneficio



de la adición del HIPEC a la CCR en pacientes con cáncer de colon y metástasis peritoneales han dado lugar a cuestionamientos en su diseño y sobre el agente usado para el HIPEC (oxaliplatino) (62). Más allá de estos resultados, el estudio reportó una de las tasas de supervivencia a cinco años más altas hasta el momento (36,7% y 39,45% en los grupos de estudio). Y, aunque el PRODIGE7 no contaba con una rama sin CCR, la mediana de la SG de 41 meses fue superior a la mediana de supervivencia global de 20 meses reportada con los regímenes actuales de quimioterapia y terapia dirigida sola (63,64).

## Cáncer gástrico

El cáncer gástrico en Colombia tiene actualmente estadísticas desalentadoras: estadios tardíos en el momento del diagnóstico, características de mal pronóstico y una SG a cinco años que no excede el 40%, lo que lo constituye como la primera causa de mortalidad por cáncer (65,66).

A pesar de los avances en las terapias sistémicas para cáncer gástrico, los pacientes con enfermedad metastásica no superan una supervivencia media de 5-11 meses (67,68), con tasas de recaída del 34,5% para pacientes T4 manejados con gastrectomía y linfadenectomía D2 (69). Estos desenlaces, asociados a una limitada eficacia de los agentes de quimioterapia en el peritoneo, llevaron a incluir estos pacientes en los posibles casos para ser manejados con CCR más HIPEC.

Los estudios iniciales, al igual que en otras neoplasias, fueron series retrospectivas con un número significativo de pacientes que documentaron tasas de supervivencia media mayores a los 12 meses, incluso, superiores a 18 meses en pacientes con características favorables como ICP<6 y citorreducción completa (70,71). Los dos primeros ensayos clínicos en este escenario informaron tasas de supervivencia media de 11,0 y 11,4 meses para la CCR más HIPEC comparados con 4,0 y 6,5 meses para la quimioterapia sistémica y la CCR sola; sin embargo, en estos estudios no hubo límite de ICP en la selección de pacientes (70,71). El más reciente ensayo clínico publicado en 2021 demostró un significativo beneficio de la CCR con o sin HIPEC en la supervivencia media cuando se logra una CCO, una de las más altas reportadas en este grupo de pacientes (15,4-16,6 meses) (72).

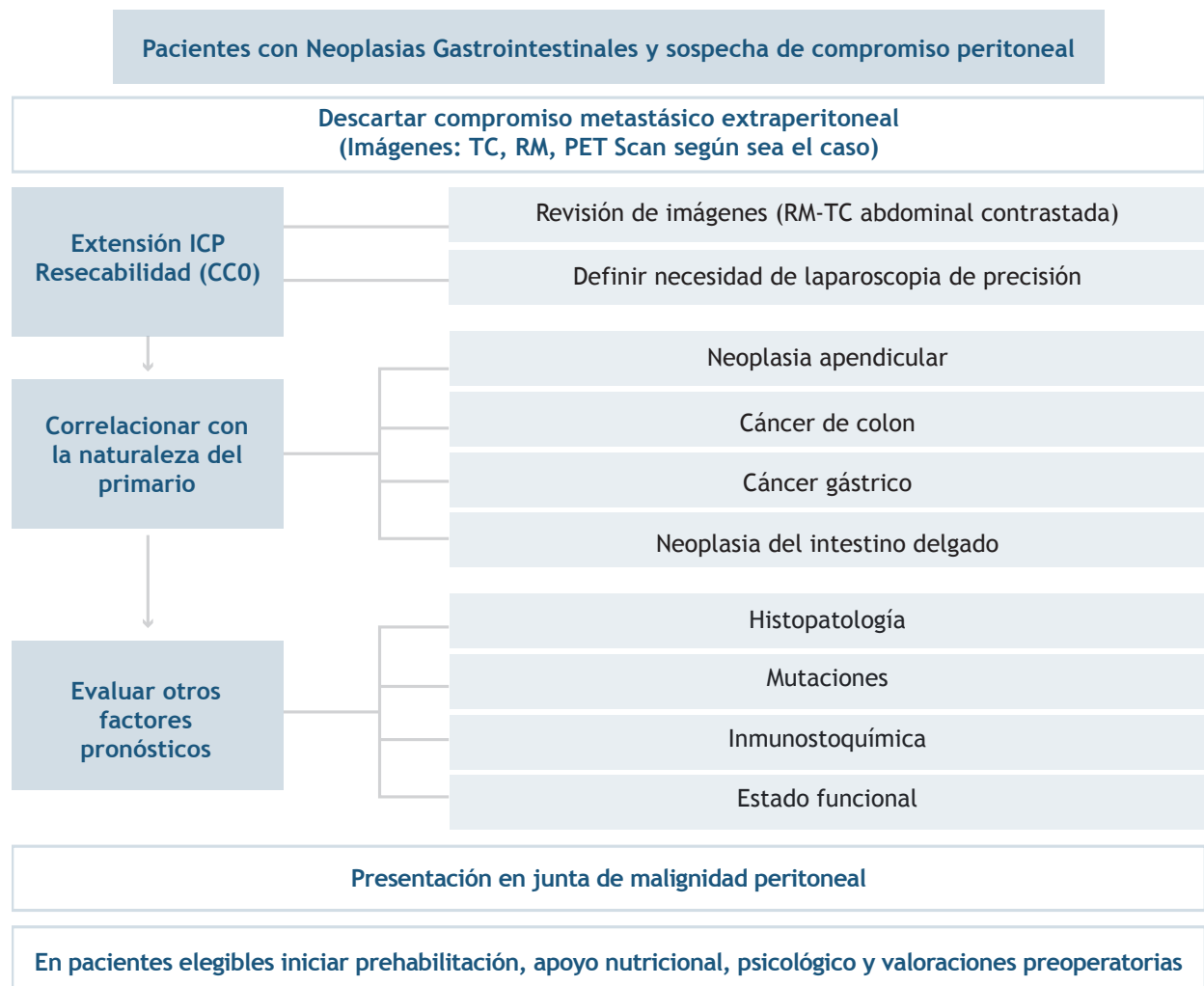
Los diferentes grupos de manejo de enfermedad peritoneal consideran que los pacientes con cáncer gástrico y enfermedad peritoneal tienen —de entrada— características desfavorables y en ellos la selección debe ser más cuidadosa; sin embargo, no se cuestiona el beneficio en pacientes con enfermedad limitada, con histologías favorables (bien diferenciados), sin células en anillo de sello, con adecuada respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante y en quienes se prevea una citorreducción completa (73,42).

## Neoplasias del intestino delgado

Dada la baja incidencia de este grupo de neoplasias, la evidencia que se tiene del manejo del compromiso peritoneal con cirugía citorreductiva y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal es limitada. Se ha descrito una supervivencia global de 32 meses después de la CCR más HIPEC realizada en los primeros 12 meses del diagnóstico inicial, y puede disminuir a 11,4 meses si se maneja después del primer año (74-76), adicionalmente, se documenta una tasa de supervivencia a cinco años del 25%-40% (43). Los estudios retrospectivos publicados en este escenario reseñan factores asociados a un mejor desenlace oncológico en tumores bien diferenciados, ausencia de metástasis en ganglios linfáticos e ICP menores de 15, y pueden llegar a conseguir en este grupo de pacientes desenlaces comparables a los registrados en las metástasis por neoplasias colorrectales (77); sin embargo, se requieren más estudios multicéntricos o aleatorizados para evaluar datos asociados a la morbilidad y mortalidad asociada en este grupo de pacientes.

Esta revisión permitió generar un marco conceptual basado en la evidencia disponible para cada uno de los escenarios descritos, sin embargo, posee las limitaciones propias de una revisión narrativa como son los sesgos en la selección e interpretación de la información. Con base en la revisión realizada y en la experiencia en el manejo de los pacientes con carcinomatosis peritoneal en la Institución, los autores de este manuscrito generaron unas recomendaciones para la orientación terapéutica de los pacientes con compromiso peritoneal secundario a neoplasias gastrointestinales, que buscan facilitar el abordaje de este escenario a los profesionales afines al manejo de los pacientes oncológicos (figura 3).





**Figura 3.** Recomendaciones de los autores para la toma de decisiones en pacientes con neoplasias de origen gastrointestinal y sospecha de carcinomatosis peritoneal  
ICP: índice de carcinomatosis peritoneal, TC: tomografía computarizada, RM: resonancia magnética, PET: tomografía por emisión de positrones.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

## Conclusiones

El compromiso metastásico peritoneal incluye un grupo heterogéneo de neoplasias primarias, entre las cuales, las de origen gastrointestinal tienen un papel protagónico en el estudio de los factores asociados a desenlaces que logren superar los resultados obtenidos con las terapias sistémicas actuales.

La aproximación inicial a estos pacientes debe estar soportada en el conocimiento de algunas características que determinan el beneficio del manejo quirúrgico del compromiso peritoneal.

Posteriormente, la selección se hará en un grupo multidisciplinario y con experiencia en el manejo de la patología maligna de peritoneo, analizando cada caso según la evidencia disponible.

Es necesario entender el impacto oncológico del manejo quirúrgico de la carcinomatosis peritoneal en pacientes que hace unas décadas no podían aspirar a tasas de supervivencia superiores a 5-11 meses, para que los profesionales y grupos multidisciplinarios oncológicos incluyan este procedimiento entre las posibilidades terapéuticas de estos pacientes.

## Referencias

- González D, Ruso L, Telles L. Carcinomatosis peritoneal. Conceptos y tratamiento con cirugía y quimioterapia hipertermica intraperitoneal [Internet]. 2014. Montevideo: Ediciones Universitarias. Disponible en: <https://www.csic.edu.uy/sites/csic/files/publicacion5b896f10a2d893.11912421.pdf>
- Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: Cytoreductive surgery and HIPEC-overview and basics. *Cancer Invest.* 2012;30(3):209-24. <https://doi.org/10.3109/07357907.2012.654871>
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221(1):29-42. <https://doi.org/10.1097/00000658-199501000-00004>
- Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Panteix G, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2000;88(11):2512-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000601\)88:11%3C2512::aid-cnrcr12%3E3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000601)88:11%3C2512::aid-cnrcr12%3E3.0.co;2-j)
- Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: A phase II study. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):799-806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.139>
- Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2009;100(4):335-44. <https://doi.org/10.1002/jso.21323>
- Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol.* 1931;7(5):423-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2062808/>
- Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:11-23. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-30760-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-540-30760-0_2)
- Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, Bhatt A, Ceelen W, Glehen O, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(91). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00326-6>
- Guerrero-Macías S, Briceño-Morales C, Puerto AP, García-Mora M. Laparoscopic staging in patients with peritoneal carcinomatosis. An approach from cytoreductive surgery. *Rev Colomb Cir.* 2022;37(4):665-72. <https://doi.org/10.30944/20117582.1578>
- Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Cancer Treat Res.* 1996;82:79-100. [https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1247-5_6)
- Ben-Yaacov A, Dux J, Nissan A. Diagnostic laparoscopy for the evaluation of peritoneal metastases. En: Bhatt A, editor. *Management of peritoneal metastases - cytoreductive surgery, HIPEC and beyond.* Springer; 2018. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/324158725\\_Diagnostic\\_Laparoscopy\\_for\\_the\\_Evaluation\\_of\\_Peritoneal\\_Metastases/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/324158725_Diagnostic_Laparoscopy_for_the_Evaluation_of_Peritoneal_Metastases/citation/download)
- Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22(4):465-72. <https://doi.org/10.1023/a:1023791229361>
- Los G, Mutsaers PHA, Lenglet WJM, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;25(6):389-94. <https://doi.org/10.1007/BF00686048>
- Los G, Verdegaaal EME, Mutsaers PHA, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28:159-65. <https://doi.org/10.1007/BF00685503>
- Terzi C, Arslan NC, Canda AE. Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now? *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14371-80. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14371>
- Sugarbaker PH. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2010;101(8):713-24. <https://doi.org/10.1002/jso.21484>
- Grotz TE, Fournier KF, Mansfield PF. Patient selection for cytoreductive surgery. *Surg Oncol Clin NAm.* 2018;27(3):443-62. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.02.012>
- Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS, Viana B, Honoré C, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: Attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: A comparative study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2958-64. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4387-5>
- Mehta SS, Bhatt A, Glehen O. Cytoreductive surgery and peritonectomy procedures. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):139-51. <https://doi.org/10.1007/s13193-016-0505-5>
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):63-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9285>
- Leimkühler M, De Haas RJ, Pol VEH, Hemmer PHJ, Been LB, van Ginkel RJ, et al. Adding diagnostic laparoscopy to computed tomography for the evaluation of peritoneal metastases in patients with colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Surg Oncol.* 2020;33:135-40. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.02.010>
- Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 1993;72(5):1631-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930901\)72:5%3C1631::aid-cnrcr2820720523%3E3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930901)72:5%3C1631::aid-cnrcr2820720523%3E3.0.co;2-i)
- Seshadri RA, Raj EH. Diagnostic laparoscopy in the pre-operative assessment of patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):230-5. <https://doi.org/10.1007/s13193-015-0486-9>
- Rivard JD, Temple WJ, McConnell YJ, Sultan H, Mack LA. Preoperative computed tomography does not predict resectability in peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg.* 2014;207(5):760-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.12.024>
- Berthelot C, Morel O, Girault S, Verrière V, Poirier AL, Moroch J, et al. Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Nucl Med Commun.* 2011;32(1):23-9. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328340e730>

27. Elekonawo FMK, Starremans B, Laurens ST, Bremers AJA, de Wilt JHW, Heijmen L, et al. Can [18F] F-FDG PET/CT be used to assess the pre-operative extent of peritoneal carcinomatosis in patients with colorectal cancer? *Abdom Radiol*. 2020;45(2):301-6. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-02268-w>
28. Suzuki A, Kawano T, Takahashi N, Lee J, Nakagami Y, Miyagi E, et al. Value of 18F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(10):1413-20. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1577-y>
29. Tanaka T, Kawai Y, Kanai M, Taki Y, Nakamoto Y, Takabayashi A. Usefulness of FDG-positron emission tomography in diagnosing peritoneal recurrence of colorectal cancer. *Am J Surg*. 2002;184(5):433-6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(02\)01004-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)01004-8)
30. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, Kanamori Y, Nakanishi J, Sugihara S, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: Evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2008;18(1):18-23. <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0732-9>
31. Low RN, Barone RM, Lucero J. Comparison of MRI and CT for predicting the peritoneal cancer index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1708-15. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4041-7>
32. van 't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, Kok NFM, Woensdregt K, Lambregts DMJ, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Surg*. 2019;106(4):491-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.10989>
33. Gadelhak B, Tawfik AM, Saleh GA, Batouty NM, Sobh DM, Hamdy O, et al. Extended abdominopelvic MRI versus CT at the time of adnexal mass characterization for assessing radiologic peritoneal cancer index (PCI) prior to cytoreductive surgery. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2254-61. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01939-y>
34. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):625-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.03.015>
35. Sugarbaker PH. Laparoscopy in the diagnosis and treatment of peritoneal metastases. *Ann Laparosc Endosc Surg*. 2019;4(4):42-42. <https://doi.org/10.21037/ales.2019.04.04>
36. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol Suppl*. 1999;4(Suppl 3):S15-25. <https://doi.org/10.1007/s002800051093>
37. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. 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(24):5608-18. <https://doi.org/10.1002/cncr.25356>
38. Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):911-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.03.231>
39. Otero JM, Arias F, Londoño E, Mora M, Becerra H, Cortés N, et al. Peritonectomía radical y quimioterapia intraperitoneal: cinco años de experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - estudio ATIA). *Rev.Col.Hematol. Oncol [Internet]*. 2013;2(1):22-33. <https://doi.org/10.51643/RevColHemOnc>
40. Gangi A, Shah R. The landmark series: Appendiceal primary peritoneal surface malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(3):2056-68. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10856-8>
41. Bijelic L, Ramos I, Goeré D. The landmark series: Surgical treatment of colorectal cancer peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(8):4140-50. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10049-3>
42. Sun BJ, Lee B. Review of regional therapies for gastric cancer with peritoneal metastases. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):570. <https://doi.org/10.3390/cancers14030570>
43. Chen V, Jones M, Cohen L, Yang W, Bedi J, Mohan HM, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in small bowel adenocarcinoma with peritoneal metastasis: a systematic review. *Pleura Peritoneum*. 2022;7(4):159-67. <https://doi.org/10.1515/pp-2022-0121>
44. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):75-80. <https://doi.org/10.1007/BF02236899>
45. Votanopoulos KI, Shen P, Skardal A, Levine EA. Peritoneal metastases from appendiceal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(3):551-61. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.02.007>
46. Rufián-Andujar B, Valenzuela-Molina F, Rufián-Peña S, Casado-Adam A, Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, et al. From the ronnelt to the PSOI classification system for pseudomyxoma peritonei: A validation study. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(5):2819-27. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09560-w>
47. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sideris L, Mansvelt B, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(5):456-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2010.01.006>
48. Choudry HA, Pai RK. Management of mucinous appendiceal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2135-44. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6488-4>
49. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy vs systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.187>
50. Levine EA, Stewart JH, 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(4):573-85. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.013>
51. Moaven O, Votanopoulos KI, Shen P, Mansfield P, Bartlett DL, Russell G, et al. Health-related quality of life after cytoreductive surgery /HIPEC for mucinous appendiceal cancer: results of a multicenter randomized trial comparing oxaliplatin and mitomycin. *Ann Surg Oncol*. 2019;27(3):772-80. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08064-6>
52. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005;92(2):153-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.4862>

53. El Halabi H, Gushchin V, Francis J, Athas N, MacDonald R, Nieroda C, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):110-4. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1840-y>
54. Klaver CE, Groenen H, Morton DG, Laurberg S, Bemelman WA, Tanis PJ, et al. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin: a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Dis*. 2017;19(3):224-36. <https://doi.org/10.1111/codi.13593>
55. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii1-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
56. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(10):1341-6. <https://doi.org/10.1007/BF02236627>
57. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001;92(1):71-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010701\)92:1%3C71::aid-cnrcr1293%3E3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010701)92:1%3C71::aid-cnrcr1293%3E3.0.co;2-9)
58. Shen P, Hawskworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(2):178-86. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.05.009>
59. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):681-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.7160>
60. Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *Scientific World J*. 2013;978394. <https://doi.org/10.1155/2013/978394>
61. Tonello M, Baratti D, Sammartino P, Di Giorgio A, Robella M, Sassaroli C, et al. Microsatellite and RAS/RAF mutational status as prognostic factors in colorectal peritoneal metastases treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2022;29(6):3405-17. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11045-3>
62. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol*. 2018;36(18 Suppl):3503. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.18\\_suppl.LBA3503](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503)
63. Razenberg LG, van Gestel YR, de Hingh IH, Loosveld OJ, Vreugdenhil G, Beerepoot LV, et al. Bevacizumab for metachronous metastatic colorectal cancer: a reflection of community based practice. *BMC Cancer*. 2016;(16):110. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2158-8>
64. van Oudheusden TR, Lemmens VE, Braam HJ, van Ramshorst B, Meijerink J, te Velde EA, et al. Peritoneal metastases from small bowel cancer: Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in The Netherlands. *Surgery*. 2015;157(6):1023-7. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.01.021>
65. Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE-Colombia). *Rev Col Gastroenterol*. 2012;27(4):269-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v27n4/en\\_v27n4a03.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v27n4/en_v27n4a03.pdf)
66. Globocan. Colombia. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-factsheets.pdf>
67. Shirao K, Boku N, Yamada Y, Yamaguchi K, Doi T, Goto M, et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(10):972-80. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt114>
68. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III Study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>
69. Chang JS, Kim KH, Keum KC, Noh SH, Lim JS, Kim HS, et al. Recursive partition analysis of peritoneal and systemic recurrence in patients with gastric cancer who underwent D2 gastrectomy: Implications for neoadjuvant therapy consideration. *J Surg Oncol*. 2016;114(7):859-64. <https://doi.org/10.1002/jso.24405>
70. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1575-81. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1631-5>
71. Rau B, Brandl A, Piso P, Pelz J, Busch P, Demtröder C, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: Results from the German database. *Gastric Cancer*. 2020;23:11-22. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00978-0>
72. Rau B, Lang H, Königsrainer A, Gockel I, Rau H-G, Seeliger H, et al. The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): a randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial). *Ann Oncol*. 2021;32:S1040. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1485>
73. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, et al. The 30-year experience: A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2017;79:1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.030>
74. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, Nishina T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 2012;17(9):1163-70. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0079>

75. Sun Y, Shen P, Stewart JH, Russell GB, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from small bowel adenocarcinoma. *Am Surg.* 2013;79(6):644-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711278/>
76. Liu Y, Ishibashi H, Takeshita K, Mizumoto A, Hirano M, Sako S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from small bowel malignancy: Results from a single specialized center. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1625-31. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5056-4>
77. Liu Y, Yonemura Y, Levine EA, Glehen O, Goere D, Elias D, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases from a small bowel adenocarcinoma: Multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1184-92. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6369-x>





**Instituto Nacional  
de Cancerología**  
Colombia

---

Por el control del cáncer

[www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co)