

# **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**Caracterización De Los Pacientes Tratados Quirúrgicamente De Metástasis Hepáticas Por Cáncer Colorrectal En Un Centro Oncológico De Referencia De Medellín.**

**Investigador:  
Camilo Andres Tarazona  
Fellow Cirugía Oncológica**

**Universidad De Antioquia  
Especialización En Cirugía Oncológica  
Medellín, Antioquia  
2022**

## **TABLA DE CONTENIDO**

1.INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	3
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	7
4. OBJETIVOS .....	8
4.1 OBJETIVO GENERAL .....	8
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
5. METODOLOGÍA.....	9
5.1 TIPO DE ESTUDIO: .....	9
5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA:.....	9
5.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:.....	9
Criterios de Inclusión:.....	9
Criterios de Exclusión: .....	9
5.4 MUESTRA:.....	9
5.5 VARIABLES .....	10
6. ALMACENAMIENTO ELECTRÓNICO DE LA INFORMACIÓN.....	12
6.1. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	12
6.2 PLAN DE ANÁLISIS .....	13
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	14
8. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS .....	16
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	18
10. PRESUPUESTO .....	19
11. RESULTADOS .....	20
11.1 DATOS INICIALES.....	20
11. 2 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	20
11.3 CLASIFICACIÓN SINCRÓNICA Y METACRÓNICA.....	22
11.4 TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO .....	23
11.5 CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES METÁSTICAS .....	25
.....	25
11.6 TRATAMIENTO PARA METÁSTASIS HEPÁTICAS .....	26
11. 7 MORTALIDAD .....	26
11.8 RECURRENCIA.....	26

## 1.INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El hígado es el órgano más comúnmente afectado por el por las metástasis por cáncer colorrectal y se ha reconocido como la principal causa de muerte en estadios avanzados de esta neoplasia. Para el año 2020 la OMS se presento alrededor de 1.9 millones de casos nuevos de cáncer colorectal en todo el mundo, de los cuales más de la mitad de los pacientes presentaron metástasis hepáticas durante el transcurso de la enfermedad (1).

Las metástasis hepáticas tienen una alta carga en mortalidad, actualmente se ha convertido en el principal determinante de mal pronóstico y de recurrencia frente al cáncer colorrectal. Su incidencia no es despreciable pues se estima que hasta un 15 a un 25% de la población pueden presentar metástasis en este órgano posterior a las intervenciones quirúrgicas, quimio radioterapia adyuvante o neoadyuvante así como también se observa que durante el seguimiento posterior a su tratamiento se presenten (1).

Fisiopatológicamente las células metastásicas del cáncer colorrectal alcanzan el hígado a través de la vena porta o la arteria hepática, siendo el punto de entrada común el espacio sinusoidal. No está claro si el riesgo de nuevas metástasis en el hígado cesa con la extirpación del tumor primario. Los patrones de recurrencia hepática observados en una cohorte de pacientes trasplantados para cáncer colorrectal sugieren que las metástasis pulmonares o de ganglios linfáticos no diagnosticadas previamente podrían ser la fuente de metástasis hepáticas en el hígado trasplantado. El desarrollo de metástasis hepáticas en el hígado trasplantado en ausencia de otras metástasis sugiere que las células tumorales viables pueden persistir en la circulación después de la eliminación del tumor primario y la resección de todas lesiones hepáticas metastásicas. Sin embargo, es más plausible que existan lesiones hepáticas preoperatoriamente pero que no sean detectadas inicialmente y que posterior a la resección del tumor primario y/o

metástasis conocidas, se manifiesten en los estudios de seguimiento sin que esto probablemente sea una recurrencia. (2).

Para los pacientes sin lesiones metastásicas hepáticas en el diagnóstico inicial, si se produce posterior de la resección primaria, se esperará una tasa de supervivencia y una calidad de vida reducidas. Por lo tanto, es particularmente importante evaluar con precisión la condición de cada paciente en todos los aspectos antes de la cirugía y detectar metástasis a tiempo, para ajustar la estrategia de tratamiento en una etapa temprana y mejorar el pronóstico. Es importante reconocer que la terminología frecuentemente utilizada en la literatura, por ejemplo, desarrollo de metástasis sincrónicas vs. metacrónicas que implica dos entidades clínicas diferentes, creando la impresión infundada de que los eventos metastásicos ocurren durante los períodos respectivos. La mayoría de los estudios no distinguen claramente entre estos dos subtipos, y es como se utilizan diferentes tipos de intervalos entre la cirugía del tumor primario y el diagnóstico de enfermedad hepática metastásica (varía entre 3, 6 y 12 meses). Se puede determinar que las sincrónicas son las que se diagnostican al mismo tiempo de la lesión primaria y las metacrónicas posterior al diagnóstico o a la resección del tumor primario, clasificadas según el tiempo de aparición en tempranas o tardías. Las metástasis sincrónicas son más agresivas, con un comportamiento tumoral impredecible. Tanto el pronóstico como la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal que tienen metástasis metacrónicas son inferiores a aquellos con tumores colorrectales que no presentan esta condición, independientemente de la resección secundaria, la quimioterapia adyuvante o la terapia dirigida. Sin embargo, el mecanismo molecular de los metacrónicos aún no está claro, su patogenia puede verse afectada por características clinicopatológicas, como patrones histológicos, marcadores tumorales preoperatorios, así como genética/epigenética. Una gran cantidad de estudios se han centrado en los factores potenciales que causan el cáncer colorrectal y contribuyen a la metástasis a distancia, en particular las metástasis hepáticas (3).

El tener una metástasis a nivel de hígado clínicamente se ha considerado un estadio IV, y anteriormente la mayoría de los pacientes recibían únicamente manejo paliativo. Actualmente con el advenimiento de nuevas terapias, una mejor comprensión de la biología tumoral, así como los avances en las técnicas en cirugía hepática e intervencionismo, muchos de estos pacientes tienen resultados satisfactorios, llegando en ocasiones a tasas de conversión cercana al 35% para lesiones catalogadas inicialmente como no resecables.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El hígado es el órgano frecuente de metástasis en paciente con cáncer colorrectal. Existen varios factores pronósticos para el desarrollo de metástasis en estos pacientes, tales con la lateralidad del tumor primario (colon), el número de ganglios comprometido, el estado del KRAS, el BRAF, la inestabilidad microsatelital, la carga tumoral y el tiempo entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las metástasis hepáticas, entre otros. Las resecciones hepáticas para el control de este tipo de lesiones son una alternativa eficaz de tratamiento en pacientes seleccionados. Seccionar el paciente adecuado garantiza los mejores resultados posibles y disminuye los costos en atención al sistema de salud, evitando procedimientos innecesarios que no aportan beneficio clínico en pacientes de mal pronóstico. De igual manera las estrategias quirúrgicas bien definitivas disminuyen los riesgos perioperatorios y las complicaciones derivadas. El objetivo de este trabajo es realizar un caracterización de las variables clínicas del paciente y del procedimiento quirúrgico y evaluar si existen diferencias entre el tipo de metástasis, además si existen factores asociados con recurrencia.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son la características y los desenlaces clínicos de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal tratados quirúrgicamente en la Fundación de Cancerología Clínica Vida entre marzo de 2017 y febrero de 2021?

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

- Determinar las características y los desenlaces clínicos de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal tratados quirúrgicamente en la Fundación de Cancerología Clínica Vida entre marzo de 2017 y febrero de 2021?

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar una caracterización sociodemográfica de los pacientes con enfermedad en los pacientes tratados quirúrgicamente por metástasis hepáticas colorrectales.
- Determinar si existen diferencias en el tipo metástasis( sincrónicos y meta crónicos ) frente a las características clínicas de los pacientes.
- Determinar si existen diferencias en el tipo metástasis (sincrónicos y meta crónicos ) frente a las características del tratamiento recibido.
- Realizar una búsqueda de los factores clínicos asociados con la recurrencia.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 TIPO DE ESTUDIO:

- Estudio descriptivo retrospectivo, observacional de tipo analítico.

### 5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA:

- **Población de referencia y blanco:** Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal con metástasis hepáticas.

### 5.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

Criterios de Inclusión:

- Todo paciente con diagnóstico de cáncer colorrectal con metástasis hepáticas mayores de 18 años que fueron tratados con metastásectomía hepática en la Fundación de Cancerología Clínica Vida entre marzo de 2017 y febrero de 2021

Criterios de Exclusión:

- Datos incompletos sobre las variables de interés.

### 5.4 MUESTRA:

- Se tomaron todos los pacientes mayores de 18 años atendidos en la Fundación de Cancerología Clínica Vida, entre marzo de 2017 y febrero de 2021 con diagnóstico de metástasis colorrectales y que fueron tratados en algún momento de su enfermedad, mediante resección hepática por vía abierta o laparoscópica.

- No se realizó calculo de muestra debido a la pequeña casuística de la población.

## **5.5 VARIABLES**

Se describen las variables a tratar en la tabla 1.

**Tabla 1. Operacionalización de las variables de interés**

Nombre de la variable	Definición operacional	Función	Tipo según naturaleza	Escala de medición
<b>Edad</b>	edad al momento del diagnóstico	independiente	cuantitativa, razón	numero entero
<b>Genero</b>	diferencias biológicas y elementos sexuales que diferencia entre el hombre y la mujer	independiente	cualitativa nominal dicotómica	hombre = 0 mujer = 1
<b>Localización del tumor</b>	Localización del tumor	independiente	cualitativa nominal politomica	derecho izquierdo recto transverso
<b>ACE</b>	Antígeno carcinoembrionario	independiente	cuantitativa, razón	numero entero
<b>T</b>	compromiso tamaño según TNM	independiente	cualitativa nominal politomica	T1=1 T2=2 T3=3 T4=4
<b>N</b>	compromiso ganglionar según TNM	independiente	cualitativa nominal politomica	N1=1 N2=2 N3=3 NX=4
<b>Mtx pulmonar</b>	metástasis otros sitios ej pulmón	independiente	cualitativa nominal dicotómica	no=0 si=1
<b>Tipo de metástasis</b>	Tipo de metástasis	independiente	cualitativa nominal dicotómica	sincrónico=1 metano crónico=2
<b>KRAS</b>	Presencia de mutación KRAS	independiente	cualitativa nominal politomica	mutado=1 no mutado=2 desconocido=3
<b>BRAF</b>	Presencia de mutación BRAF	independiente	cualitativa nominal politomica	mutado=1 no mutado=2 desconocido=3
<b>mis inestabilidad microsatelital</b>	Presencia de inestabilidad	independiente	cualitativa nominal politomica	mutado=1 no mutado=2 desconocido=3
<b>Tipo de tratamiento</b>	Tipo de tratamiento recibiendo	independiente	cualitativa nominal politomica	resección del tumor primario + adyuvancia=1 recibieron qt + resección de metástasis + =2 resección del primario (sincrónicos) neoadyuvancia (qt o qt-rt) + resección del tumor primario=3
<b>Adyuvancia</b>	Recibió abdyudancia	independiente	cualitativa nominal politomica	no recibieron=0 citotóxicos =1 citotóxicos+ biológico=
<b>Neoadyuvancia</b>	Recibió neoadyudancia	independiente	cualitativa nominal politomica	no recibieron=0 citotóxicos =1 citotóxicos+ biológico=2
<b>Numero de metástasis</b>	Numero de metástasis	independiente	cuantitativa, razón	numero entero
<b>Tamaño de las metástasis</b>	Tamaño de metástasis	independiente	cuantitativa, razón	numero entero
<b>Mortalidad</b>	Fallecimiento	independiente	cualitativa nominal dicotómica	no=0 si=1
<b>Recaída</b>	Presencia recaída	independiente	cualitativa nominal dicotómica	no=0 si=1

## **6. ALMACENAMIENTO ELECTRÓNICO DE LA INFORMACIÓN**

### **6.1. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

Para que el proyecto pudiera ser ejecutado se realizó un anteproyecto, el cual se pasó por el comité de postgrados y por el comité de ética, se procedió a solicitar la base de datos previamente recolectada en el servicio de cirugía oncológica, la cual se encontraba anonimizada, de ella se tomaron solo las variables de interés recolectadas entre marzo de 2017 y febrero de 2022.

#### **Instrumento de recolección:**

**Captación:** Se seleccionaron inicialmente todos los pacientes con los siguientes procedimientos:

- Resección hepática en cuña vía abierta
- Resección hepática en cuña vía laparoscópica
- Hepatectomía de un segmento vía abierta
- Hepatectomía de dos segmentos vía abierta
- Hepatectomía trisegmentaria vía abierta
- Hepatectomía de un segmento vía laparoscópica
- Hepatectomía de dos segmentos vía laparoscópica
- Hepatectomía trisegmentaria vía laparoscópica
- Hemihepatectomía (derecha o izquierda) por vía abierta
- Hemihepatectomía (derecha o izquierda) por vía laparoscópica

#### **Proceso de recolección y Procesamiento de la información**

Las variables fueron recolectadas en un formulario de Google Forms, configurando de esta manera la base de datos la cual se migrará posteriormente en Excel (Office 365) para el posterior análisis de los datos. Posteriormente transferida la base de

datos se analizó a través de un software estadístico. Los resultados fueron graficados y representados en tablas para su análisis y comprensión.

## **6.2 PLAN DE ANÁLISIS**

Una vez obtenido los datos que se registraron en el formato de recolección, se procedió a crear una base de datos en el programa Excel donde se registraron las variables según la codificación establecida en la tabla de variables. Posteriormente, se analizarán los datos obtenidos con el programa estadístico STATA 14.0.

Inicialmente se procesaron los datos de manera univariada. Se realizó un análisis de las variables en frecuencia y distribución: las variables nominales se presentaron en números absolutos y porcentajes prevalencias; las cuales se representaron en proporciones, con representación gráfica en diagrama de barras o diagrama sectorial.

Las variables cualitativas fueron resumidas mediante porcentajes. Las comparaciones de promedios se realizarán mediante la prueba t de student para muestras independientes o U de Mann-withney según aplique.

Para las comparaciones de grupos, las pruebas de chi-cuadrado y el test de Fisher se usaron para las variables categóricas y las pruebas de ANOVA y Kruskal-Wallis serán usados para la comparación entre variables continuas en los factores de una variable categórica politómica (dependiente de la distribución de las variables continuas). Un valor  $p < 0.05$  fue considerado como estadísticamente significativo

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo, la participación del estudio no tiene ningún riesgo o efecto negativo sobre el paciente, y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 11 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a lo establecido.

No afectó el principio de no maleficencia, dado que es un estudio observacional, en donde no produciremos daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se indaga personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.

No se afectó el principio de Autonomía, ya que en este estudio transversal los eventos a evaluar ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sólo el personal que recolectó y procesó la información conocerá el número de identificación para poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conoció sólo el número seriado de los registros. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tuvo en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluyó en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.

La información que se recolectó será estrictamente confidencial y sólo estuvo disponible para los investigadores. Los resultados del estudio se publicarán, pero en ningún caso se identificó personalmente algún sujeto del estudio. El conocimiento de los resultados del estudio no beneficia a los participantes, pero el conocimiento de los resultados podría beneficiar a otros participantes.

Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentaron conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

## 8. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

### RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO Y/O NUEVOS DESARROLLOS TECNOLÓGICOS E INOVACIÓN

<i>Resultado/producto esperado</i>	<i>Indicador</i>	<i>Beneficiarios</i>
Describir y analizar el impacto de la impacto clínico del manejo quirúrgico de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal.	Documentos que soportan la recolección de datos, clínicos y asociados.	Especialización en cirugía oncológica de la Universidad de Antioquia.
Estimular el nuevo desarrollo de nuevos trabajos de investigación prospectivos evaluando el desenlace de esta intervención en los pacientes metástasis hepáticas por cáncer colorrectal	Apropiación del conocimiento	Profesionales en la salud Personal en formación del área de la salud, profesionales asistenciales.
El desarrollo de esta investigación contribuirá al fortalecimiento del conocimiento científico como parte de la formación profesional de personal médico.	Manuscrito de trabajo de grado	El autor

### CONDUCTORES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA INSTITUCIONAL

<i>Objetivo de la propuesta</i>	<i>Resultado/producto esperado</i>	<i>Indicador</i>	<i>Beneficiario</i>
Formación de recurso humano a nivel de posgrado	Tesis de grado de Sub-especialización	Manuscrito de desarrollo de proyecto de investigación	Especialización en cirugía oncológica de la Universidad de Antioquia.
Generar un protocolo estandarizado de manejo institucional para esta patología, que logre mejorar los desenlaces e impacto en la calidad de vida de los pacientes.	Generación línea de investigación, según resultados poder establecer estudios prospectivos en esta patología	Línea de investigación	Hospital con nuevos protocolos y líneas de investigación

### DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

<b>Impacto esperado</b>	<b>Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)</b>	<b>Indicador verificable</b>	<b>Beneficiario</b>
Generar un artículo de investigación que será	Un artículo que plasme los resultados	Manuscrito del artículo	En general las Comunidades Científicas

<b>Impacto esperado</b>	<b>Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)</b>	<b>Indicador verificable</b>	<b>Beneficiario</b>
enviado a una revista médica.	obtenidos en el estudio y la discusión de los mismos. (Mediano plazo)	que será enviado a la editorial de la revista sin requerir ser aprobado para publicación.	
Presentación en eventos científicos de ser aceptado ya sea poster o presentación oral	Presentación en Power Point o poster. (Mediano plazo)	Congresos nacionales e internacionales	Línea de investigación en Cirugía oncológica - Comunidades científicas

## 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Objetivo	Actividad	Tiempo en meses												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Fase 1. Diseño de anteproyecto</b>	Realización de propuesta, formulación de la pregunta, planteamiento del problema, revisión bibliográfica de la literatura, definir el marco teórico, formular la hipótesis													
<b>Fase 2. Diseño de metodología</b>	Seleccionar el diseño de investigación, planificar la metodología, definir criterios de inclusión y exclusión													
<b>Fase 3. Presentación de proyecto, validación del mismo por comité de ética médica</b>	Se realizan los trámites para la aprobación del comité de ética médica													
<b>Fase 4 . Recolección de datos</b>	Recolección de datos de historia clínica de pacientes													
<b>Fase 5. Análisis de resultados</b>	Ingreso de información en una Base de Datos, Análisis de datos													
<b>Fase 6 Producción de manuscrito a ser enviado</b>	Elaboración de informe final, Revisión de Tesis a presentar													
<b>Fase 6 Evaluación comité evaluador</b>	Revisión de Tesis por comité evaluador													

## 10. PRESUPUESTO

RUBRO	FUENTE DE FINANCIACIÓN
	TOTAL
EQUIPOS Computadores, impresoras,	\$ 2.000.000
SOFTWARE Stata 14	\$ 2.000.000
MATERIALES Papelería, tinta de impresión, fotocopias.	\$ 1.000.000
MATERIAL BIBLIOGRAFICO Suscripción a revistas y bases de datos, Compra de artículos.	\$ 3.000.000
DESPLAZAMIENTO PARA PONENCIA	\$ 50.000
PUBLICACIONES Costos de la publicación	\$ 1.000.000
<b>TOTAL</b>	<b>\$9.050.000</b>

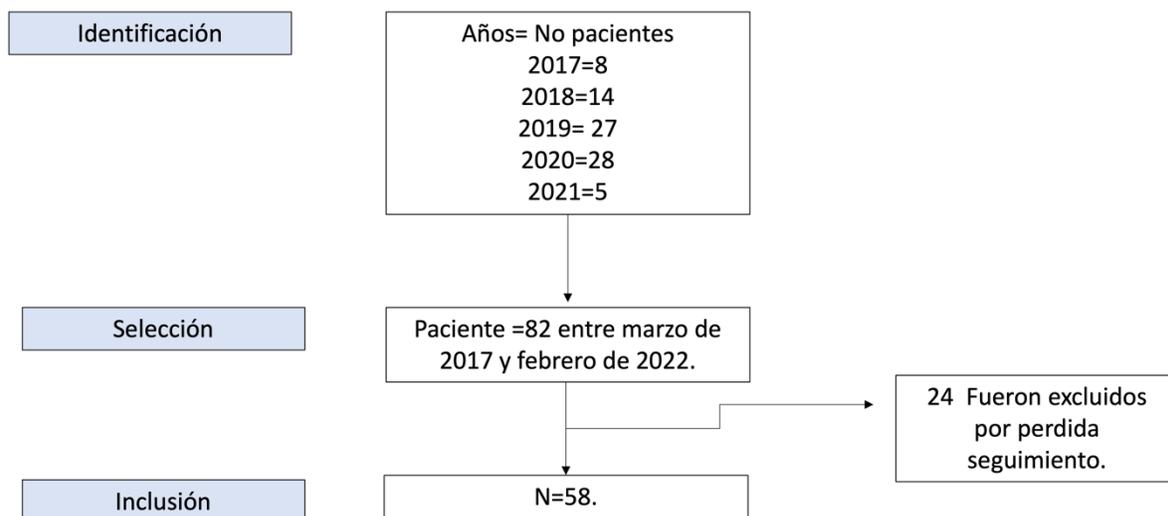
El presente estudio será autofinanciado por los autores.

## 11. RESULTADOS

### 11.1 DATOS INICIALES

Se tomaron pacientes con metástasis colorrectal que fueron tratados en algún momento de su enfermedad, mediante resección hepática por vía abierta o laparoscópica en la Fundación de Cancerología Clínica Vida. En un periodo comprendido entre marzo de 2017 y febrero de 2021. Al aplicar los criterios de inclusión – exclusión de la base de datos se reclutaron 82 pacientes y posteriormente por perdida de pacientes analizamos al final 58 pacientes. La Figura 1 refleja el diagrama de flujo sobre la recolección de datos.

**Figura 1. Diagrama de flujo sobre recolección de datos**



### 11. 2 CARACTERIZACIÓN GENERAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se incluyeron en el estudio 58 pacientes, de los cuales 35 fueron hombres (60.34%). La mediana de la edad fue de 60 años DE +/- 10.8 con rango intercuartil de (RIQ 53-78 años). Las características clínicas iniciales de ellos se muestran en la tabla 2.

La localización del tumor fue más frecuente a nivel del colon transverso en 32 pacientes (55.17%), al evaluar el ACE de los pacientes tenía valores intercuartílicos muy amplios, desde 5 hasta 999 ng/ml. Frente a la clasificación TNM los pacientes tenían una clasificación T3 comprometiendo la muscular propia hacia los tejidos pericorectales en un 68.42%, la clasificación 4 no se realizó una subdivisión de T4a y T4b, con metástasis N1 del 51.72% y pulmonares de un 6.9%. El perfil mutacional es desconocido en muchos de los pacientes y de los pocos que se les realizó el perfil hay un mayor porcentaje de paciente con KRAS mutado.

**Tabla 2. Características de base de los pacientes incluidos en el estudio**

	<b>Total n (%)</b> <b>58</b>
<b>Edad ( media)</b>	60 años
<b>Sexo</b>	
Mujer	23 (39.66%)
Hombre	35 (60.34%)
<b>Lateralidad del tumor</b>	
Derecho	9 (15.52%)
Izquierdo	32 (55.17 %)
Recto	14 (24.14%)
Transverso	3 (5.17%)
<b>ACE (mediana)</b>	570
<b>Tipo de metastasis</b>	
Sincrónico	34 (58.62%)
Metacrónico	24(41.38%)
<b>TN del tumor</b>	
T2	8 (14.04%)
T3	39 (68.42%)
T4	10 (17.54%)
Nx	12 (20.69%)
N1	30 (51.72%)
N2	15 (25.86%)
N3	1 (1.72%)
<b>Metastasis pulmonar</b>	4 (6.90%)
<b>Perfil molecular</b>	
KRAS mutado	13 (22.41%)
KRAS no mutado	23 (39.66%)
KRAS desconocido	22 (37.93%)
BRAF mutado	3 (5.17%)
BRAF no mutado	17(29.31%)
BRAF desconocido	38(65.52%)
No MIS inestabilidad microsatelital	4(7.02%)
MIS inestabilidad microsatelital desconocido	53(92.98%)

### 11.3 CLASIFICACIÓN SINCRÓNICA Y METACRÓNICA

Se subdividieron los pacientes en metástasis sincrónicas 34 pacientes (58.62%) y metacrónico 24 (41.36%). Evaluando las características generales de la población frente al tipo de metástasis, observamos que los pacientes con metástasis sincrónica presentan metástasis la totalidad de metástasis pulmonares, y el sitio de mayor frecuencia de metástasis es a nivel de colon transverso, no observamos diferencias estadísticamente significativas, al igual el perfil molecular debido a que muchos de estos datos eran desconocidos. Los pacientes con metástasis a otros órganos(pulmón) el 100% eran sincrónicos (ver tabla 3).

**Tabla 3. Características según el tipo de metástasis**

	<b>Metacrónico N=24</b>	<b>Sincrónico N=34</b>	<b>p</b>
<b>Edad ( media)</b>	59	64	0.668
<b>Sexo</b>			
Mujer	7(12.07%)	16 (27.59%)	0.170
Hombre	17(29.31%)	18 (31.03 %)	
<b>Lateralidad del tumor</b>			
Derecho	4(6.90%)	5 (8.62%)	0.946
Izquierdo	14(24.14%)	18 (31.03%)	
Recto	5(8.62%)	9 (15.52%)	
Transverso	1 (1.72%)	2 (3.45 %)	
<b>ACE (mediana)</b>	750	444	0.532
<b>TN del tumor</b>			
T2	3(5.17%)	6 (10.34%)	0.849
T3	17(29.31%)	22(37.93%)	
T4	4(6.90%)	6 (10.34%)	
Nx	8(13.79%)	4 (6.90%)	0.103
N1	11(18.97%)	19(32.76 %)	
N2	4(6.90%)	11 (18.97%)	
N3	1(1.72%)	0	
<b>Metástasis pulmonar</b>	0	4(11.76%)	0.082
<b>Perfil molecular</b>			
KRAS mutado	3(5.17%)	10(17.24%)	0.024
KRAS no mutado	7(12.07%)	16(27.59%)	
KRAS desconocido	14(24.14%)	8(13.79%)	0.439
BRAF mutado	1(1.72%)	2(3.45%)	
BRAF no mutado	5(8.62%)	12(20.69%)	
BRAF desconocido	18(31.03%)	20(34.48%)	0.948
No MIS inestabilidad microsatelital	2(3.45%)	3(5.17%)	
MIS inestabilidad microsatelital desconocido	22(37.93%)	31(53.45%)	

### 11.4 TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO

Al evaluar el tipo de tratamiento 42 pacientes (72.41%) recibieron resección del tumor primario + adyuvancia, seguido 10 pacientes (17.24%) recibieron neoadyuvancia (QT o QT-RT) + resección del tumor primario y 6 pacientes (10.34%) recibieron QT + resección de metástasis + resección del primario (sincrónicos) ( ver grafica 1). La gran mayoría de pacientes tuvieron tratamiento del resección del tumor primario + adyuvancia ( ver tabla 4).

**Gráfica 1. Distribución frente al tratamiento**



**Tabla 4 . Tipo de manejo inicial del tumor primario**

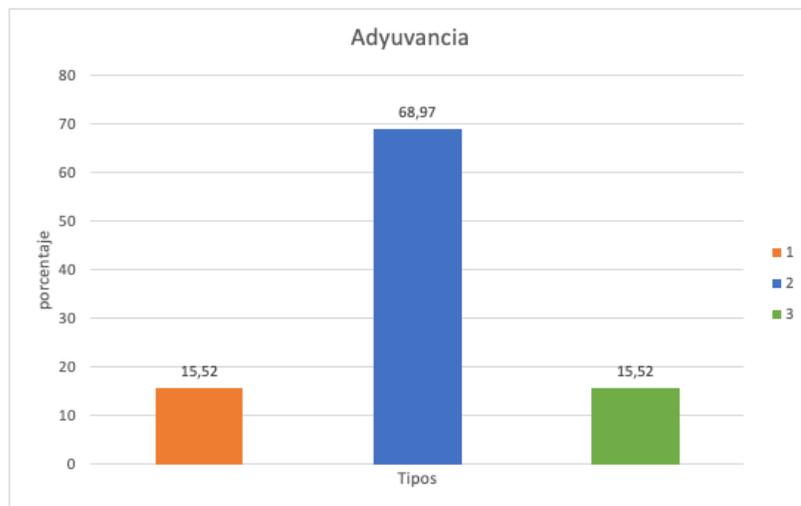
	<b>Metacrónico N=24</b>	<b>Sincrónico N=34</b>	<b>p</b>
<b>Manejo</b>			
Resección del tumor primario + adyuvancia	20(34.48%)	22(37.93%)	0.257
Recibieron QT + resección de metástasis + resección del primario (sincrónicos)	1(1.72%)	5(8.62%)	
Neoadyuvancia (QT o QT-RT) + resección del tumor primario	3(5.17%)	7(12.07%)	

La terapia adyuvante recibida: 9 pacientes no recibieron terapia adyuvante (15.52%), 40 pacientes recibieron citotóxicos (68.89%) y otros 9 pacientes recibieron citotóxicos+ biológico(15.52%) ( ver gráfica 2). Con respecto a la terapia neoadyudante el 67.24 (39 pacientes) no recibieron tratamiento, 12 pacientes (20.69%), quimioterapia y 7 pacientes (12.07%) recibieron quimioterapia y radioterapia ( ver gráfica 3).

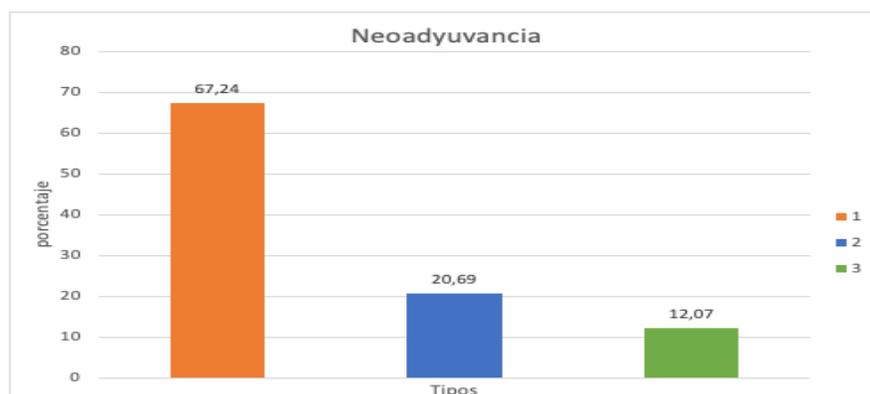
El 5.17 % ( 3 pacientes), presentaron toxicidad limitante por quimioterapia.

El sangrado operatorio por tratamiento quirúrgico metastásicos con una media 125 cc RIQ (50-350).

**Gráfica 2. Gráfica de barra de terapia adyuvante**



**Gráfica 3. Gráfica de barra de terapia Neoadyuvante**



## 11.5 CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES METÁSTICAS

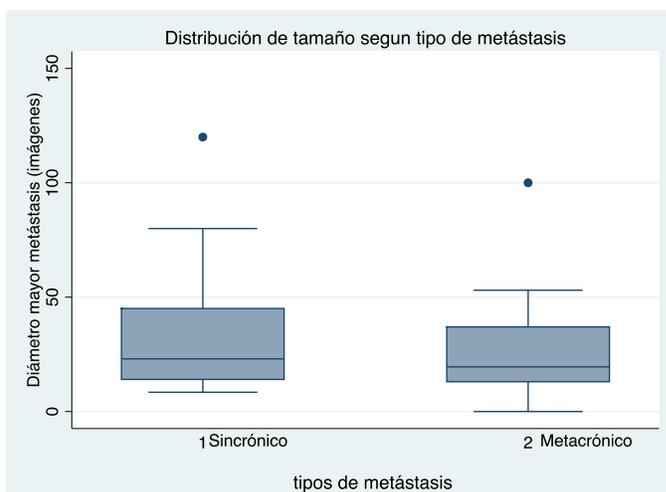
Se analizaron las características de las lesiones metástasis y si había alguna diferencia según el tipo de metástasis y el número de lesiones, no se encontró significancia. Al evaluar el tamaño tumoral se observa un mayor tamaño en las lesiones sincrónicas no logrando ser significativos (ver tabla 5).

**Tabla 5. Clasificación por numero de lesiones**

	<b>Metacrónico N=24</b>	<b>Sincrónico N=34</b>	<b>p</b>
<b>Número de lesiones</b>			
<b>1</b>	12(22.22%)	11(20.37%)	0.455
<b>2</b>	5(9.26%)	4(7.41%)	
<b>3</b>	3(5.56%)	4(7.41%)	
<b>4</b>	2(3.70%)	2(3.70%)	
<b>5</b>	0	3(5.56%)	
<b>&gt;6</b>	2(3.70%)	6(11.11%)	

Evaluando el tamaño de las metástasis para los pacientes con metástasis sincrónicas la media fue de 23 mm RIQ (14-45) y para los metacrónico la media de 19.5 mm RIQ (13-37),  $p= 0,225$  ( ver grafica 4).

**Gráfica 4. Box plot de distribución por tamaño**



## 11.6 TRATAMIENTO PARA METÁSTASIS HEPÁTICAS

Al evaluar las características del tratamiento (descritas en la tabla 6), se observa del total de pacientes n=58, el 39.6 %(n=23) recibieron tratamiento con cirugía ahorra de parénquima.

**Tabla 6. Características según el tratamiento**

	<b>Metacrónico N=24</b>	<b>Sincrónico N=34</b>	<b>p</b>
<b>Terapia con ablación</b>			
no	20(34.48%)	27(46.55%)	0.891
ablación intraoperatoria	2(3.45%)	5(8.62%)	
ablación preoperatoria	1(1.72%)	1(1.72%)	
ablación posoperatoria	1(1.72%)	1(1.72%)	
<b>Tipo de resección</b>			
Cirugía ahorradora de parénquima	14(24.14%)	23(39.66%)	0.533
Hepatectomía derecha (segmentos V, VI, VII y VIII)	7(12.07%)	7(12.07%)	
Hepatectomía izquierda (segmentos II, III, IVA y IVB)	1(1.72%)	0	
Resección de metástasis + Radiofrecuencia intraoperatoria	2(3.45%)	4(6.90%)	
<b>QT después de resección</b>			
No recibió	4(17.24%)	10(6.90%)	0.444
Citotóxico	9(22.41%)	13(15.52%)	
Biológica	11(18.97%)	11(18.97%)	
<b>Completo QT después de resección</b>			
No	7(12.07%)	16(27.59%)	0.170
Si	17(29.31%)	18(31.03%)	
<b>Re intervención QX</b>			
No	20(34.48%)	29(50%)	0.839
si	4(6.90%)	5(8.62%)	

## 11.7 MORTALIDAD

Del total de pacientes solo 1 paciente presento muerte intraoperatorio ( 1.72%)

## 11.8 RECURRENCIA

Del total de pacientes recayeron 20 pacientes (34.48%). De los cuales 13 pacientes( 65%)eran del grupo metacrónico y 7 pacientes ( 35%) eran del grupo sincrónico. Se realizo un análisis con las variables de interés si existía alguna

relación significativa, no obstante no encontramos ninguna asociación. Para los datos numéricos realizamos curvas ROC determinar el mejor punto de corte para determinar la edad y el tamaño de las metástasis ( ver tabla 7).

**Tabla 7 . Evaluación de pacientes con y sin recurrencia**

	<i>Sin Recurrencia</i>	<i>Recurrencia</i>	<i>p</i>
<b>Sexo</b>			
Mujer	16(27.59%)	7(12.07%)	0.599
Hombre	22(37.93%)	13(22.41%)	
<b>Edad &gt;60</b>			
No	17(29.31%)	8(13.79%)	0.729
Si	21(36.21%)	12(20.69%)	
<b>Localización del tumor primario</b>			
Derecho	5(8.62%)	4(6.90%)	0.907
Izquierdo	22(37.93%)	10(17.24%)	
Recto	9(15.52%)	5(8.62%)	
Transverso	2(3.45%)	1(1.72%)	
<b>TN del tumor</b>			
T2	3(5.17)	6(10.34%)	0.071
T3	27(46.55%)	12(20.69%)	
T4	8(13.79%)	2(3.45%)	
Nx	10(17.24%)	2(3.45%)	0.420
N1	18(31.03%)	12(20.69%)	
N2	9(15.52%)	6(10.34%)	
N3	1(1.72%)	0	
<b>Tipo metastasis</b>			
Sincrónico	21(36.21%)	13(22.41%)	0.474
Metacrónico	17(29.31%)	7(12.07%)	
<b>Número de lesiones</b>			
1	17(31.48%)	6(11.11%)	0.292
2	4(7.41%)	5(9.26%)	
3	3(5.56%)	4(7.41%)	
4	3(7.41%)	0	
5	2(3.70%)	1(1.85%)	
>6	5(9.26%)	3(5.56%)	
<b>Tamayo &gt; 22 mm</b>			
No	19(32.76%)	12(20.69%)	0.468
Si	19(32.76%)	8(13.79%)	
<b>Completo QT para metastasis</b>			
No	18(31.03%)	5(8.62%)	0.098
Si	20(34.48%)	15(25.86%)	

## 12. DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las causas más comunes de muerte por cáncer en todo el mundo (4), y es frecuente que los pacientes presenten metástasis hepáticas sincrónicas al momento del diagnóstico (5). Incluso si la metástasis hepáticas no se detectan inicialmente, existe una probabilidad considerable de que se desarrolle más tarde (metástasis metacrónicas). Se espera que la quimioterapia perioperatoria combinada con hepatectomía sea el mejor tratamiento para curar la metástasis hepática colorrectal, pero el pronóstico después de la resección de las metástasis puede ser incierto para muchos pacientes (6).

La incidencia de cáncer colorrectal en pacientes menores de 40 años ha aumentado. La literatura actual sugiere que más del 86% de las personas diagnosticadas antes de los 50 años son sintomáticas en el momento del diagnóstico, y esto se asocia con un estadio más avanzado y peores desenlaces. En los Estados Unidos, el CCR es el segundo cáncer más común y la tercera causa principal de muerte relacionada con el cáncer en hombres y mujeres menores de 50 años. En 2020, el 11% de todos los diagnósticos de cáncer de colon y el 15 % de todos los cánceres de recto ocurrieron en personas menores de 50 años. La incidencia ha aumentado de manera constante en los estadounidenses más jóvenes durante las últimas décadas, con el aumento más pronunciado observado en la incidencia de cáncer de recto (7). En nuestros 58 pacientes analizados, el promedio de edad registrado de los pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepática fue de 60 años, datos un poco superior a la edad registrada en otros países. En cuanto a la distribución por género de nuestros casos, en nuestro estudio, el número de casos masculinos fue mayor que el número de casos femeninos de acuerdo con la literatura (1).

En los últimos años se han realizado muchos estudios sobre la caracterización de alteraciones genómicas en el cáncer colorrectal metastásico para descubrir

biomarcadores terapéuticos. Según el estándar de atención actual, las mutaciones de KRAS y BRAF son probablemente las mejor estudiadas en el contexto del cáncer colorrectal. La mutación del KRAS se ha asociado con una menor probabilidad de tener metástasis resecable. También existe un mayor riesgo de enfermedad extrahepática, respuesta adversa a la terapia dirigida anti-EGFR, así como a la quimioterapia perioperatoria basada en oxaliplatino o irinotecán(8). También se ha descubierto que el estado de mutación de RAS confiere una pobre supervivencia a los pacientes que se someten a una metastatectomía (9). Por lo tanto, el estado de mutación del RAS es importante para guiar la toma de decisiones antes de embarcarse en terapias quirúrgicas agresivas, por ejemplo, resecciones hepáticas en dos etapas (10) y aquellos que planean una resección hepática después de la quimioterapia de segunda línea (11). Del mismo modo, se ha descubierto que la mutación BRAF en el cáncer colorrectal confiere una peor supervivencia y una peor respuesta a las terapias biológicas (12). También se ha demostrado que los resultados de los pacientes con estado de mutación BRAF que se sometieron a metastatectomía son malos (12). En nuestro análisis observamos una mayor mutación del KRAS frente al BRAF, y al subdividirlo en sincrónico/metacrónico, los pacientes con metástasis sincrónicas presentaban mayor mutación, no obstante no podemos inferir que sea un factor determinante, debido al tamaño muestral y que muchos pacientes se desconocía el estado epigénético.

Aunque el cáncer colorrectal se localiza en el colon distal o izquierdo en un 70 %, se ha informado en algunos estudios que la localización del cáncer se ha cambiado al lado proximal o derecho y que los casos de cáncer del lado izquierdo se han observado con menos frecuencia (13). La distribución del cáncer colorrectal en el presente trabajo se definió con mayor frecuencia en el colon izquierdo, recto, colon derecho y transversal.

En pacientes con CCR metastásico, las proporciones de tumores que se detectan de forma sincrónica y metacrónica y el valor pronóstico de esta distinción se han informado en numerosos estudios (14,15). Existen amplias variaciones en el número

de sujetos y las proporciones de detección sincrónica frente a metacrónica en las cohortes incluidas. Este estudio basado en la población Colombiana en Medellín que abarcó los años 2017–2021 mostró que la proporción de pacientes con cáncer colorrectal diagnosticados con metástasis sincrónicas (58.6%) y metacrónicas (41.38%), encontramos que estos porcentajes difieren de lo reportado en la literatura, probablemente a la variabilidad misma en las definiciones existentes, que para nuestro caso, utilizamos el intervalo de tiempo de 0 a 3 meses después de la resección del tumor primario (16).

Al clasificar nuestros pacientes en los dos subtipos de metástasis, no encontramos diferencias estadísticamente significativas frente a las variables clínicas, observando que la mayoría de los pacientes según la clasificación TNM eran un T3, así como el estadio N era un N1, siendo de mayor predilección por los pacientes que tenían cáncer de colon con metástasis hepática sincrónica. Lo anterior en contraposición con los datos reportados en la literatura en donde los pacientes con metástasis sincrónica tienen categorías más avanzadas con respecto a la categoría de metástasis a nivel ganglionar que los pacientes con metástasis metacrónicas, en general la tasa de positividad de los ganglios del cáncer colorrectal ha sido consistentemente alrededor de casi el 40% en la literatura reportada (17).

El tratamiento quirúrgico es la piedra angular del manejo del carcinoma colorrectal. Sin embargo, algunos autores creen en los efectos promotores de la cirugía sobre la diseminación tumoral y afirman que la manipulación del tumor y sus vasos puede promover la diseminación tumoral, la producción de factores de crecimiento y la reducción de la liberación de factores antiangiogénicos (18,19). Por el contrario, otros autores sugieren que la eliminación de al menos la gran mayoría de la carga tumoral puede reducir los efectos proinflamatorios y la liberación de células malignas circulantes, lo que lleva a un mejor control de las células metastásicas de la inmunidad del huésped (20). Debido a las mejoras técnicas y tecnológicas en la cirugía hepática y la atención perioperatoria, la resección

hepática se ha convertido al menos en una parte del estándar de atención en el cáncer colorrectal metastásico.

Los tratamientos quirúrgicos de las metástasis hepáticas sincrónicas incluyen varios enfoques: el enfoque “clásico” con resección colorrectal inicial y quimioterapia adyuvante seguida de resección hepática; resección simultánea con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante; y el enfoque de “primero el hígado” (con o sin quimioterapia sistemática neoadyuvante), en el que se extirpa el tumor primario en la última etapa del tratamiento. La estrategia óptima queda abierta a discusión con enfoques marcadamente individualizados. Algunos autores recomiendan un enfoque por etapas debido a los niveles más altos informados de complicaciones posoperatorias y mortalidad en operaciones sincrónicas (21). Otra modalidad utilizada es la quimioterapia sistémica que se usa cada vez con mayor frecuencia en combinación con la resección quirúrgica, ya sea después de la resección o como quimioterapia neoadyuvante. Los agentes y las combinaciones de fármacos más nuevos que demuestran tasas de respuesta crecientes en la enfermedad avanzada y una mayor supervivencia en el entorno adyuvante. Mas del 72% de nuestros pacientes recibieron resección del tumor primario y posterior adyuvancia, sin embargo no pudimos evaluar supervivencia libre de enfermedad o supervivencia general entre los grupos sincrónicos y metacrónicos frente al tipo de tratamiento recibido.

La ablación por radiofrecuencia se usó en pacientes seleccionados y frágiles con lesiones más pequeñas que pueden estar asociadas con micrometástasis múltiples, no pudimos establecer si existía alguna relación frente al tumor o frente a la recurrencia debido al pequeño tamaño de la muestra y que muy pocos pacientes requirieron la realización de ablación.

Desafortunadamente, un número significativo de pacientes desarrollan recurrencia después de la resección hepática por metástasis colorrectal, lo que representa la mayor parte de la mortalidad de los pacientes. La mayoría de las recurrencias se

identifican durante los primeros 12 a 18 meses posteriores a la cirugía (22). El sitio más común de recurrencia es el hígado, que ocurre en el lado opuesto del hígado en más de un tercio de los casos. Un mejor reconocimiento de los factores de riesgo involucrados en la recurrencia puede ayudar en la planificación del seguimiento posoperatorio y la quimioterapia adyuvante. Varios estudios han demostrado que la metástasis sincrónica, más de tres metástasis, la distribución bilobar, un estadio avanzado del tumor primario y el tumor primario localizado en el colon en lugar del recto han sido factores de riesgo predictivos de recurrencia en pacientes sometidos a hepatectomía por metástasis colorrectal. Varios autores han propuesto que el pronóstico más favorable observado en los casos de metástasis metacrónicas que en los casos de metástasis sincrónicas probablemente se deba a la evolución tardía de la enfermedad cuando se realizó el diagnóstico inicial (23). En nuestro análisis univariado no evidenciamos factores que predijeran la recurrencia en estos pacientes.

Comparando los estudios actuales en Colombia, existen pocos trabajos determinando la sobrevida y las características los pacientes con CCR metastásicos. Un estudio realizado en Medellín de 93 pacientes se realizaron 97 recesiones hepáticas determinaron que la mortalidad perioperatoria a 90 días fue de 2,06 %, no encontraron asociado a mortalidad y no se realizó otros análisis frente al tipo de metástasis o de recurrencia ( 24). Otro estudio también realizado en la ciudad de Medellín quisieron describir los resultados frente a la supervivencia de pacientes incluyeron 89 pacientes con CCR metastásicos la mediana de seguimiento fue de 35 meses con una supervivencia libre de progresión de 12.1 meses y supervivencia global de 29.3 meses, observando la mediana de supervivencia global en los grupos con metastasectomía, y sin metastasectomía fue de 36,1 (IC95%: 26,5-45,7), y 25,0 meses (IC95%: 15,4-34,5) respectivamente(25).

Este estudio tiene varias limitaciones: es un estudio de centro único, hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes y de los datos, por tanto, algo insuficientes. Dado al pequeño tamaño y la heterogeneidad de la muestra no encontramos factores clínicos asociados con el riesgo de recurrencia, ni encontramos diferencias significativas entre las metástasis hepáticas sincrónicas o metacrónicas, los datos disponibles para investigar la correlación entre las variables clínicas, quirúrgicas y su desenlace fueron insuficientes debido a la pequeña población de estudio, especialmente para confirmar los resultados del valor de corte.

### **13. CONCLUSIÓN**

El presente estudio es un primer abordaje de las características clínicas y propias de la cirugía, hay un alto porcentaje de pacientes recurrentes, no encontramos factores asociados en probable relación al tamaño muestral, lo que nos indica a futuro realizar estudios multicéntrico con mayor volumen de pacientes para buscar características que nos permitan determinar que pacientes van a presentar recurrencia de la enfermedad y poder optimizar sus tratamientos.

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7–33.
2. Hao, M., Li, H., Wang, K., Liu, Y., Liang, X., & Ding, L. (2022). Predicting metachronous liver metastasis in patients with colorectal cancer: development and assessment of a new nomogram. *World Journal of Surgical Oncology*, 20(1), 80.
3. Väyrynen, V., Wirta, E.-V., Seppälä, T., Sihvo, E., Mecklin, J.-P., Vasala, K., & Kellokumpu, I. (2020). Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open*, 4(4), 685–692.
4. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;**70**(3):145–64. doi: 10.3322/caac.21601
5. McMillan DC, McArdle CS. Epidemiology of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2007;**16**(1):3–5. doi: 10.1016/j.suronc.2007.04.008.
6. Wang, HW., Yan, XL., Wang, LJ. *et al.* Characterization of genomic alterations in Chinese colorectal cancer patients with liver metastases. *J Transl Med* **19**, 313 (2021).
7. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, Jacobson BC, Shaikat A, Robertson DJ. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2022 Jan;**162**(1):285-299.
8. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Dec;**10**(6):1274-1298.
9. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2013;**258**:619-26
10. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, et al. Predictors of safety and efficacy of 2-stage hepatectomy for bilateral colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2016;**223**:99-108.
11. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, et al. Prognostic factors after resection of colorectal liver metastases following preoperative second-line chemotherapy: impact of RAS mutations. *Eur J Surg Oncol* 2016;**42**:1378-84
12. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastatectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014;**120**:2316-24.
13. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;**41**(9):729–41.
14. Topdagi O, Timuroglu A. Eighteen Years' Retrospective Review of Colorectal Cancer Cases in Eastern Population. *Eurasian J Med*. 2018 Feb;**50**(1):19-22.

15. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810
16. Okholm C, Mollerup TK, Schultz NA, Strandby RB, Achiam MP. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer. *Dan Med J*. 2018 Dec;65(12):A5524.
17. Engstrand, J., Strömberg, C., Nilsson, H. *et al.* Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer—towards a clinically relevant definition. *World J Surg Onc* **17**, 228 (2019)
18. Ehrenbruch C., Shembrey C., Paquet-Fifield S., et al. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clinical & Experimental Metastasis*. 2018
19. Horowitz M., Neeman E., Sharon E., Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2015;12(4):213–226.
20. Neeman E., Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;30:S32–S40. doi: 10.1016/j.bbi.2012.03.006.
21. Takorov, I., Belev, N., Lukanova, T., Atanasov, B., Dzharov, G., Djurkov, V., Odisseeva, E., & Vladov, N. (2016). Laparoscopic combined colorectal and liver resections for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 20(4), 167. <https://doi.org/10.14701/ahbps.2016.20.4.167>
22. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, Lee PH. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):786-94
23. Quireze Junior C, Brasil AMS, Morais LK, Campion ERL, Taveira EJJ, Rassi MC. METACHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES HAS BETTER PROGNOSIS - IS IT TRUE? *Arq Gastroenterol*. 2018 Jul-Sep;55(3):258-263.
24. Agudelo, J. J., Chávez, J., Duarte, Á., & Hoyos, S. (2017). Resección hepática en metástasis de cáncer colorrectal, análisis de supervivencia de una cohorte de pacientes en el Hospital Pablo Tobón Uribe. *Revista Colombiana de Cirugía*, 32(3), 186–192. <https://doi.org/10.30944/20117582.24>
25. Lema, M., Preciado Franco, B. E., Lema, C., Romero Millán, A. M., Mora Vélez, S. P., Ríos Fergusson, M. P., & Quiceno Pareja, D. M. (2021). Resultados de supervivencia del cáncer colorrectal metastásico (CCRM) en una cohorte de una práctica en Medellín, Colombia. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 2021 8(1), 18–28. <https://doi.org/10.51643/22562915.375>