



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA
DESPUÉS DE METASTASECTOMÍA HEPÁTICA
CON INTENTO CURATIVO EN PACIENTES CON
CÁNCER DE COLON METASTÁSICO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE
MÉXICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. VERÓNICA SALAIS MICHAUS

DRA. MARÍA DEL CONSUELO DÍAZ ROMERO

DIRECTOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO

2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGÍA

Ciudad de México, 21 de diciembre 2023

No. Ref/INCAN/CI/1202/2023

ASUNTO: Estudio Retrospectivo 2023/179

Dra. María del Consuelo Díaz Romero
Investigador Principal
P r e s e n t e.

Estimada Dra. Díaz:

Se ha recibido y revisado el proyecto: **“FACTORES PRÓNOSTICOS DE SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE METASTASECTOMÍA HEPÁTICA CON INTENTO CURATIVO EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON METASTÁSICO EN EL INTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO”**, quedando registrado con el **No.2023/179**, autorizando la realización de este, debido a que es un estudio sin riesgo, ya que utilizarán material archivado en expedientes clínicos, **NO** es necesario la aprobación de un Consentimiento Informado.

El proyecto antes mencionado es **APROBADO** por los integrantes del Comité de Investigación.

Atentamente

Dra. Yesennia Sanchez Pérez
Presidente del Comité de Investigación

Elaboró: IAGR
Revisó: JCMM

Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan, Ciudad de México.
Tel: (55) 5628 0400 www.incan.salud.gob.mx



2023
AÑO DE
Francisco
VILLA
EL REVOLUCIONARIO DEL NOROCCIDENTE

ÍNDICE

1. Introducción.....	3
2. Marco teórico.....	4
2.1 Antecedentes.....	4
2.2 Epidemiología.....	4
2.3 Factores de riesgo.....	4
2.4 Subtipos de cáncer de colon.....	5
2.5 Signos y síntomas.....	6
2.6 Diagnóstico.....	6
2.7 Etapificación.....	7
2.8 Perfil mutacional y lateralidad en cáncer de colon.....	8
2.9 Tratamiento.....	9
2.9.1 Cirugía.....	9
2.9.2 Quimioembolización de arteria hepática.....	10
2.9.3 Quimioterapia adyuvante posterior a resección de metástasis....	10
3. Planteamiento del problema.....	11
4. Justificación.....	11
5. Hipótesis.....	12
6. Objetivos.....	12
7. Metodología.....	12
8. Criterios de inclusión y exclusión.....	12
9. Descripción del proyecto.....	13
10. Variables del estudio.....	13
11. Tamaño de la muestra.....	17
12. Análisis estadístico.....	18
13. Resultados.....	18
14. Conclusiones.....	26
15. Referencias.....	27

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer diagnosticado con más frecuencia y la segunda causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos. En 2023, se producirán aproximadamente 106 970 casos nuevos de cáncer de colon. Durante el mismo año, se estima que 52.550 personas morirán de cáncer de colon y recto combinados.¹ A pesar de estas cifras altas, la incidencia de cáncer de colon y recto por cada 100.000 personas disminuyó de 60.5 en 1976 a 46.4 en 2005 y, más recientemente, a 38.7 en 2016.^{2,3} Además, la mortalidad por CCR ha estado disminuyendo durante décadas (desde 1947 en mujeres y desde 1980 en hombres) y actualmente se ha reducido en más del 50 % con respecto a las tasas máximas de mortalidad.¹

La supervivencia general relativa (SG) a 5 años para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es de aproximadamente 15 %.⁴ Aproximadamente el 33 % de los pacientes con CCR desarrollan metástasis ya sea en la presentación o en el seguimiento.

La mejora significativa en la supervivencia general en pacientes con mCRC se basa en un número cada vez mayor de pacientes que son tratados en centros oncológicos especializados por equipos multidisciplinarios. Lo que es más importante, la aplicación de enfoques de tratamiento multimodal, incluidas las terapias sistémicas eficaces y basadas en biomarcadores, así como la resección y la ablación local de las metástasis, ahora se considera el estándar de atención para la terapia del mCRC.⁵

La resección de metástasis hepáticas se considera el pilar y, potencialmente, el único enfoque de tratamiento curativo para pacientes con CCRm⁶. Se han investigado enfoques de tratamiento multimodal (neo)adyuvante o perioperatorio que combinan cirugía y terapias sistémicas. En este contexto, el tratamiento perioperatorio se refiere a la aplicación de quimioterapia antes y después de la cirugía.

La evidencia clínica de la eficacia de los tratamientos neoadyuvantes es baja para pacientes con metástasis hepáticas claramente resecables de inicio. Se han realizado pocos ensayos controlados aleatorios en los cuales se demostraron que la terapia se puede aplicar de manera segura en este contexto, pero no demostraron una ventaja en la supervivencia general (SG) en esta población de pacientes.^{7,8}

Las guías internacionales de práctica clínica recomiendan ofrecer cirugía con o sin quimioterapia perioperatoria a los pacientes con CCRm que son candidatos para una resección potencialmente curativa de metástasis hepáticas ya que no hay diferencias en cuanto a las comparaciones en cuanto a SG.⁹

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

En el cáncer colorrectal (CCR) el hígado es el sitio más común de metástasis, de los cuales el 15%-20% de los pacientes serán candidatos a hepatectomía. Aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas dentro de los tres años posteriores al diagnóstico. La vía de diseminación más frecuente es la hematogena a través de la circulación portal.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de CCR ha crecido dramáticamente a un ritmo alarmante a nivel mundial en los últimos años. Se estima que se diagnosticaron 1.93 millones de nuevos casos y 0.94 millones de muertes por CCR en 2020 en todo el mundo, lo que representa el 10 % de la incidencia mundial de cáncer (un total de 19,29 millones de casos nuevos) y el 9.4 % de todas las muertes causadas por cáncer. ^{10,11}

Según estimaciones de GLOBOCAN 2020 ¹², hay 1.15 millones de nuevos casos de cáncer de colon, 0.7 millones de nuevos casos de cáncer de recto y 50 000 nuevos casos de cáncer de ano en 2020 a nivel mundial. Con un progreso continuo, se prevé que estas cifras aumenten a 1.92 millones, 1.16 millones y 78 000 en 2040, respectivamente ¹³

La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 66 años y la incidencia ha aumentado entre los <65 años, con un aumento anual del 1% en los de 50 a 64 años y un aumento anual del 2% en los <50 años. Las tasas de mortalidad por CCR también mostraron tendencias dependientes de la edad, con una disminución anual del 3 % para las personas ≥65 años, en comparación con una disminución anual del 0.6 % para las personas de 50 a 64 años y un aumento anual del 1.3 % para las personas <50 años. ³

2.3 FACTORES DE RIESGO

Aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de colon están asociados con la agrupación familiar, y los familiares de primer grado de pacientes con adenomas colorrectales o CCR invasivo tienen un mayor riesgo de CCR. La susceptibilidad genética al CCR incluye síndromes hereditarios bien definidos, como Síndrome de Lynch (también conocido como CCR hereditario sin poliposis) y poliposis adenomatosa familiar. ^{14,15}

El síndrome de Lynch es la forma más común de predisposición al cáncer de colon determinada genéticamente y representa del 2 % al 4 % de todos los casos de CCR.^{16,17}

Algunos estudios prospectivos han sugerido que la deficiencia de vitamina D puede contribuir a la incidencia de CCR y/o que la suplementación con vitamina D puede disminuir el riesgo de CCR.^{18,19} Además, varios estudios prospectivos han demostrado que los niveles bajos de vitamina D están asociados con una mayor mortalidad de pacientes con CCR.^{20,21}

Es bien sabido que las personas con enfermedad inflamatoria intestinal (es decir, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) tienen un mayor riesgo de CCR.^{22,23} Otros posibles factores de riesgo para el desarrollo de CCR incluyen fumar, el consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de alcohol, diabetes mellitus, bajos niveles de actividad física, síndrome metabólico y obesidad/índice de masa corporal (IMC) elevado.^{24,25,26}

Además, algunos datos sugieren que el tabaquismo, el síndrome metabólico, la obesidad y el consumo de carne roja/procesada se asocian con un mal pronóstico.^{27,28,29}

2.4 SUBTIPOS DE CÁNCER DE COLON (CLASIFICACIÓN MOLECULAR)

Se cuenta con varios subtipos histológicos siendo el más común el adenocarcinoma, sin embargo, en la actualidad y con el objetivo de predecir mejor la respuesta terapéutica y el pronóstico de los pacientes con CCR, se proponen una serie de criterios de clasificación basados en la base molecular que se comentarán a continuación.

Las lesiones precursoras de CMS1 (Inmune) también se conocen como pólipos serrados. La vía serrada hacia el carcinoma se caracteriza por: 1) ubicación en el colon proximal, 2) alta tasa de mutación BRAFV600E, 3) hipermetilación de las islas CpG, lo que provoca la pérdida de la función supresora de tumores (fenotipo metilador de islas CpG) una asociación con un sistema de reparación de errores de emparejamiento de ADN (MMR) deteriorado, y 5) la infiltración de linfocitos inmunogénicos en el microambiente tumoral. Las mutaciones o la hipermetilación de las regiones promotoras de los genes MMR provocan inestabilidad de microsatélites (MSI). Los cánceres MSI también se consideran "hipermutados" con aproximadamente 47 mutaciones por 106 bases. Los tumores MSI pueden ser esporádicos (~12 % de todos los CRC) o hereditarios (~3%, Síndrome de Lynch).³⁰

CMS2 (canónico), surge de la secuencia canónica de adenoma a carcinoma. Este perfil de expresión génica es consistente con un fenotipo de células epiteliales diferenciadas, típicamente caracterizado por la pérdida inicial del gen supresor de tumores APC,

seguida de una mutación activadora en KRAS y pérdida de TP53. Los tumores CMS2, 3 y 4 muestran altos grados de inestabilidad cromosómica (CIN), con pérdidas y/o ganancias de grandes porciones de cromosomas, pérdida de heterocigosidad y aneuploidía, tipo específico de reordenamiento cromosómico que podría incluir replicaciones o deleciones de pares de bases. Se encontró que los cánceres CMS2 tienen ganancias de número de copias más frecuentes en oncogenes y pérdidas de número de copias en genes supresores de tumores. En relación con CMS1, los cánceres CMS2 tenían una tasa de mutación baja (definida como no hipermutada o <8 mutaciones por 106 bases).³¹

CMS3, también conocido como el subtipo metabólico, tiene características genómicas consistentes con CIN, también tiene más MSI que CMS2 y 4. Aproximadamente el 30 % de los tumores CMS3 se consideran hipermutados (menos comunes que los tumores CMS1, pero más que los tumores tipo CMS2 o 4). De todos los subtipos, CMS3 parece el más similar al tejido de colon normal en el nivel de expresión génica.³²

CMS4 (mesenquimal) exhiben niveles extremadamente bajos de hipermutación, estado de MSS. CMS4 mostró un fenotipo mesenquimatoso con firmas genéticas consistentes con un estroma activado: angiogénesis, unión de integrina a proteínas de matriz, señalización de TGFβ característica de fibroblastos asociados a carcinoma (CAF) y un microambiente inflamatorio con células inmunitarias innatas prominentes³³

2.5 SIGNOS Y SÍNTOMAS

La aparición de sangrado rectal, masa abdominal, dolor abdominal, cambio en el hábito intestinal, pérdida de peso inexplicable y anemia por deficiencia de hierro son algunos indicadores de enfermedad potencialmente avanzada³⁴. Sin embargo, deben mencionarse algunos síntomas no específicos del sitio, como la pérdida de apetito inexplicable³⁵

2.6 DIAGNÓSTICO

La prueba de sangre oculta en heces es la prueba de cribado de primera elección en atención primaria. Sin embargo, se ha recomendado su implementación para derivar pacientes con síntomas intestinales de bajo riesgo, pero no se ha recomendado para todos los pacientes sintomáticos³⁴. Para el cribado del CCR y la detección de hemorragias ocultas, se recomiendan pruebas de alta sensibilidad basadas en guayaco o inmunoquímicas (FIT)³⁶.

La endoscopia (colonoscopia, sigmoidoscopia y rectoscopia) es la base para el diagnóstico de CCR. Permite detectar tumores, tomar muestras e inspeccionar el resto del intestino³⁷.

El diagnóstico de rutina basado en imágenes a menudo limita la detección del cáncer debido a su pequeño tamaño o la dificultad para separarlo de los tejidos blandos, lo que es particularmente importante para diagnosticar metástasis y evaluar la respuesta al tratamiento ³⁸. Un desafío clínico importante para seleccionar y planificar una estrategia de manejo y tratamiento adecuada es realizar un análisis clínico integral que incluya el uso de las técnicas de imagen más recientes combinadas con la evaluación de biomarcadores tumorales y características genéticas del tumor ³⁸. El nivel de detección de la mayoría de las técnicas de imagen convencionales es insuficiente para detectar metástasis. Las nuevas técnicas, como la resonancia magnética ponderada por difusión (DW-MRI) o la tomografía por emisión de positrones con inhibidor de la proteína de activación de fibroblastos (FAPI-PET), son prospectivas debido a su alta especificidad y sensibilidad, también en el caso de lesiones extraperitoneales ^{39,40,41}

El CEA (antígeno carcinoembrionario) parece tener una importancia sustancial como marcador predictivo y pronóstico relevante para elegir la terapia dirigida y para la supervivencia global y libre de progresión en algunos tipos de CCR ⁴²

2.7 ETAPIFICACIÓN

La estadificación del cáncer de colon se basa en el sistema TNM (tumor, ganglio, metástasis). En la octava edición del Manual de estadificación del AJCC, los tumores T1 involucran la submucosa; Los tumores T2 penetran a través de la submucosa hacia la muscularis propia; Los tumores T3 penetran a través de la muscularis propia; Los tumores T4a penetran directamente en la superficie del peritoneo visceral; y los tumores T4b invaden directamente o se adhieren a otros órganos o estructuras. ⁴³

El componente T de la estadificación del cáncer de colon es muy importante en el pronóstico, porque los análisis han demostrado que los pacientes con tumores T4,N0 tienen una supervivencia más baja que aquellos con tumores T1-2, N1-2 tumores. ^{44,45}

La clasificación de los ganglios linfáticos regionales incluye N1a (1 ganglio linfático positivo); N1b (2–3 ganglios linfáticos positivos), N2a (4–6 ganglios positivos); y N2b (7 o más nodos positivos). Además, los depósitos tumorales en la subserosa, el mesenterio o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados sin metástasis ganglionares regionales (es decir, nódulos tumorales satélites) se han clasificado como N1c. ⁴³

La enfermedad metastásica se clasifica como M1a cuando las metástasis que se limitan a un solo sitio/órgano sólido (incluidos los ganglios linfáticos fuera del área de drenaje regional del tumor primario) son positivas, M1b Múltiples sitios distantes u órganos sólidos, excluyendo carcinomatosis peritoneal. M1c para la carcinomatosis peritoneal con o sin metástasis transmitidas por la sangre a los órganos viscerales. ⁴³

2.8 PERFIL MUTACIONAL Y LATERALIDAD EN CÁNCER DE COLON AVANZADO

La lateralidad del tumor de colon ha sido un tema de gran interés. Las vías activadas en el CCRm difieren entre el lado izquierdo y el derecho.⁶⁰ La diferencia en la lateralidad puede deberse a un origen embrionario: el lado derecho del colon surge del intestino medio, mientras que el lado izquierdo surge del intestino posterior. El lado derecho del colon incluye el ciego hasta los dos tercios proximales del colon transversal, y el lado izquierdo del colon incluye el tercio distal del colon transversal hasta el colon sigmoide.

Los resultados de muchos estudios han demostrado que los pacientes con tumores de colon del lado izquierdo tienden a tener una supervivencia general (SG) superior en comparación con los pacientes con tumores del lado derecho.⁶¹

Los resultados del ensayo CALGB/SWOG 80405 revelaron que la adición de cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR) versus bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF) a la quimioterapia estándar en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm de tipo salvaje (WT) del exón 2 de KRAS no mejoró la SG. Un estudio de seguimiento que utilizó la misma población de pacientes (N = 782) confirmó la ubicación del tumor primario como un factor pronóstico independiente para la SG y los tumores del lado derecho se asociaron con peores supervivencia (HR, 1,392; IC del 95 %, 1,032-1,878; P = 0,031). Se encontró que los tumores colorrectales del lado derecho, en comparación con los del lado izquierdo, tenían una mayor frecuencia de mutación BRAF y tenían más probabilidades de tener un MSI alto (MSI-H).^{62,63}

Mutaciones RAS.- Se correlaciona con peores resultados y resistencia a la terapia anti-EGFR. El estudio PRIME fase 3 (N = 1183) demostró que en pacientes con enfermedad KRAS/NRAS WT, la adición de panitumumab a FOLFOX resultó en una mediana de SLP superior (10.1 frente a 7.9 meses; HR, 0,72; P = 0,004) y mediana de SG (26.0 frente a 20.2 meses; HR, 0,78; P = 0,04).⁶⁴

Mutaciones BRAF.- De manera similar a los efectos de la mutación KRAS, no responden a la monoterapia anti-EGFR, esta mutación está presente en el 8-10% de los casos. El estudio BEACON fase 3 aleatorizó a pacientes con CCRm con mutación BRAF V600E 1:1:1 previamente tratados a una terapia triple de encorafenib (un inhibidor de BRAF), cetuximab y binimetinib (un inhibidor de MEK); terapia doble con encorafenib y cetuximab; o el grupo de control de quimioterapia (FOLFIRI o irinotecán) con cetuximab (N = 665). Los pacientes tratados con el triplete y el doblete tuvieron una mediana de SG significativamente más larga en comparación con el grupo de quimioterapia: 9.3 y 9.3 frente a 5.9 meses, respectivamente. La tasa de respuesta objetiva (TRO) también fue mayor con el grupo triplete (27%) y doblete (20%) en comparación con el grupo de quimioterapia (2%; P <0,0001). Como no hubo una

diferencia numérica estadística en términos de SG entre el triplete y el doblete, la FDA aprobó encorafenib y cetuximab (sin binimetinib).⁶⁵

Amplificación HER2.- La sobreexpresión de HER2 se define mediante inmunohistoquímica (IHC) y amplificación mediante hibridación fluorescente in situ (FISH), en el CCRm en general es bajo (aproximadamente 5%). Sin embargo, al analizar los CCRm con un primario rectal conocido, la incidencia puede oscilar entre el 12,4% y el 26,7%.⁶⁶

Fusiones NTRK.- Conducen a una sobreexpresión oncogénica de proteínas quiméricas, que activan de forma independiente la vía de señalización posterior. Un ensayo multifase exploró las TRO de pacientes con cáncer con fusión TRK positivo (N = 55) frente a larotrectinib, un inhibidor de TRK altamente selectivo. Siete por ciento (N = 4) de los pacientes tratados tenían CCR y su ORR fue del 75 % (IC del 95 %, 61 %-85 %), observándose respuestas duraderas al año.⁶⁷

2.9 TRATAMIENTO

Aproximadamente del 50% al 60% de los pacientes diagnosticados con CCR desarrollan metástasis y del 80% al 90% de estos pacientes tienen enfermedad hepática metastásica irreseccable. La enfermedad metastásica se desarrolla con mayor frecuencia de forma metacrónica después del tratamiento para el CCR locorregional, con la siendo el hígado el sitio más común de afectación. Sin embargo, del 20% al 34% de los pacientes con CCR presentan metástasis hepáticas sincrónicas.^{46,47,48}

2.9.1 CIRUGÍA

Los estudios de pacientes seleccionados que se sometieron a cirugía para extirpar metástasis hepáticas colorrectales han demostrado que la curación es posible en esta población y debe ser el objetivo para un número considerable de estos pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas,^{49,50} y un metanálisis informó una mediana de supervivencia a 5 años del 38 %.⁵¹ Además, análisis retrospectivos y metanálisis han demostrado que los pacientes con metástasis hepáticas solitarias tienen una tasa de SG a 5 años tan alta como 71% después de la resección.

Criterios de resecabilidad:

- Los criterios para determinar la idoneidad del paciente para la resección de la enfermedad metastásica son:
- La probabilidad de lograr la resección completa de toda la enfermedad evidente con márgenes quirúrgicos negativos y mantener una reserva hepática adecuada.

- Se puede realizar una embolización preoperatoria de la vena porta del hígado afectado para expandir el futuro remanente hepático.
- Cabe señalar que el tamaño por sí solo rara vez es una contraindicación para la resección de un tumor.
- La resecabilidad difiere fundamentalmente de los criterios de valoración que se centran más en las medidas paliativas.
- El criterio de valoración de la resecabilidad se centra en el potencial de la cirugía para curar la enfermedad.
- No se debe realizar la resección a menos que sea realmente posible la extirpación completa de todo el tumor conocido (resección R0), porque la resección incompleta o la citorreducción (resección R1/R2) tiene no ha demostrado ser beneficioso.

2.9.2 EMBOLIZACIÓN DE LA ARTERIA HEPÁTICA

La TACE (quimioembolización transhepática arterial) implica el cateterismo de la arteria hepática para administrar quimioterapia localmente seguida de oclusión arterial.⁵² Un ensayo aleatorizado comparó la administración arterial de microesferas liberadoras de fármaco cargadas con irinotecán (DEBIRI) e informó un beneficio en la SG (22 vs. 15 meses; P = 0,031) de DEBIRI en comparación con FOLFIRI sistémico.⁵³ Un metanálisis de 2013 identificó cinco estudios observacionales y un ensayo aleatorizado y concluyó que, aunque DEBIRI parece ser seguro y eficaz para los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales irresecables, se necesitan ensayos adicionales.⁵⁴

2.9.3 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE POSTERIOR A RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS

Los objetivos de la QT adyuvante después de la resección hepática son prevenir la recurrencia en el hígado residual y tratar las metástasis extrahepáticas latentes⁵⁵. La cirugía permite la resección completa del tumor y la QT permite atacar la enfermedad micrometastásica. Esto se observó en un estudio de de Haas et al⁵⁶ que comparó las resecciones R0 y R1. Mostraron una tasa de recurrencia más alta en pacientes con resecciones R1, pero una supervivencia general similar entre los pacientes con resección R0 y R1 debido al tratamiento concurrente con QT eficaz.

El tratamiento estándar antes del año 2000 se basaba en QT paliativa usando 5FU de agente único (o fármacos de fluoropirimidina) combinado con ácido folínico (LV), que

tuvo una tasa de respuesta de aproximadamente 20%. Los estudios aleatorizados iniciales confirmaron que un régimen basado en 5FU/LV mejoró las tasas de supervivencia media de los pacientes con enfermedad metastásica de 8 a 12 meses ⁵⁷. Sin embargo, en un intento por mejorar los resultados del tratamiento y aumentar la proporción de pacientes expuestos a todos los principios activos, se ha desarrollado una administración combinada de 5FU/LV, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX). FOLFIRINOX se evaluó en primera línea en comparación con el estándar FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo, irinotecán).

FOLFIRINOX demostró ser más efectivo [en ORR, supervivencia libre de progresión (PFS) y OS] que FOLFIRI y se asoció con una tasa de resección secundaria más alta de metástasis hepáticas (36 % frente a 12 %, P = 0,017). Este régimen tuvo una alta proporción de efectos secundarios (neutropenia de grado 3/4 = 50 % frente a 28 %) y requiere un seguimiento estrecho ^{58,59}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Alrededor de la mitad de los casos diagnosticados será en una etapa avanzada, siendo estos el 80-90% con metástasis hepáticas al momento de la evaluación, siendo la cirugía con intento curativo en paciente con metástasis hepáticas aisladas el estándar de tratamiento con intento curativo en los que sea posible llevar a márgenes micro y macroscópicos negativos (R0).

Sin embargo la selección de estos pacientes así como la evaluación e indentificación de los factores pronósticos de estos pacientes ha sido compleja a lo largo del estudio de este escenario clínico para lograr la determinación de los mejores candidatos para dicho procedimiento

4. JUSTIFICACIÓN

El estado microscópico del margen reseccionado metastasectomía hepática es el factor pronóstico más importante para la supervivencia general, y la extirpación incompleta del tumor a menudo es perjudicial para el resultado general a largo plazo. La presencia de un margen positivo aumenta las tasas de recurrencia y reduce la supervivencia global y libre de enfermedad. También se ha planteado que el efecto sobre el pronóstico de la diseminación extrahepática es perjudicial.

En la literatura se han identificado varios factores con respecto al pronóstico después de la resección hepática. Los factores más comunes incluyen: número de metástasis, margen de resección positivo y sincronidad/metacronicidad.

Otro factor del tumor primario consisten en el grado de diferenciación. Sin embargo, los factores de lesión metastásica incluyen > 4 tumores individuales, grado de diferenciación y diámetro máximo del tumor; un factor quirúrgico es un margen de resección de < 10 mm; respuesta a la QT.

También se ha investigado la diferencia entre metástasis de presentación sincrónica y metacrónica y la mayoría de los estudios han demostrado que carece de valor pronóstico.

5. HIPÓTESIS

La selección de pacientes de acuerdo a los factores pronósticos llevados a metastasectomía hepática puede mejorar la sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores pronósticos asociados a un incremento en SLP/SG en pacientes con CCRm llevados a metastasectomía hepática.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto del tratamiento sistémico adyuvante en pacientes con CCRm llevados a metastasectomía hepática.
- Determinar el efecto del mantenimiento en pacientes con CCRm llevados a metastasectomía hepática.

7. METODOLOGÍA

- Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, transversal
- Diseño: Estudio de corte transversal
- Universo de estudio: Pacientes con cáncer de colon metastásico a hígado de la clínica de gastroenterología del Instituto Nacional de Cancerología de México

8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- A) Pacientes con edad mayor o igual a 18 años cuyo diagnóstico de cáncer de colon metastásico a hígado que haya sido confirmado histológicamente

- B) Pacientes que cuenten con reporte de cirugía así como reporte histopatológico de metastasectomía hepática

II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- A) Pacientes sin disponibilidad de proporcionar datos de historia clínica (información demográfica e historial oncológico)
 B) Expediente clínico sin reporte de cirugía o sin reporte histopatológico de cirugía correspondiente a metástasectomía hepática

9. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Por medio de la recolección de datos de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Cancerología de México, se analizarán los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cáncer de colon metastásico a hígado que fueron llevados a metastasectomía hepática con intento curativo.

10. VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
ECOG	Estado funcional referente al estado de salud global y actividades diarias que el paciente puede llevar a cabo	De acuerdo con nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento.	Cualitativa Ordinal	0, 1, 2, 3, 4, 5
Edad	Se refiere a los años cumplidos desde el nacimiento hasta el día de inicio del tratamiento.	Se tomará la edad referida en la nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento	Cuantitativa Discreta	Años en números naturales
Género	a) Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los	De acuerdo a lo referido en expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino

	<i>hombres y las mujeres</i>			
Perfil de mutaciones	Método de laboratorio que se realiza para proporcionar información sobre ciertos cambios moleculares o genéticos en los tumores, como mutaciones en los genes u otros cambios en el ADN del tumor.	De acuerdo a lo referido en reporte histopatológico o así como notas de expediente clínico	Cualitativa Nominal	KRAS, NRAS, BRAF
Inestabilidad microsatelital	Método de laboratorio que se realiza para proporcionar información sobre el número de bases repetidas del ADN en un microsatélite (secuencia de ADN corta y repetida)	De acuerdo a lo referido en reporte histopatológico o así como notas de expediente clínico	Cualitativa Nominal	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
Sitio del tumor primario	Región anatómica en la cual se diagnostica el tumor	De acuerdo con nota de Oncología Médica al inicio del tratamiento.	Cualitativa Nominal	Colon derecho, colon izquierdo, colon transverso, colon sigmoideos, recto tercio superior, recto tercio medio, recto tercio inferior
Histología	Estudio de determinación de biología y examen los tejidos de los organismos a través de un microscopio para conocer su estructura y sus funciones.	De acuerdo a lo referido en reporte histopatológico o del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Adenocarcinoma de tipo tubular, adenocarcinoma de tipo papilar, adenocarcinoma de tipo tubulopapilar, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma con células en anillo de sello, adenocarcinoma no categorizado
Grado de diferenciación	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas	De acuerdo a lo referido en reporte histopatológico o del expediente clínico	Cualitativa Ordinal	1,2,3
Tipo de cirugía de sitio primario	Operación o procedimiento quirúrgico para extraer un tumor y posiblemente algún tejido circundante.	De acuerdo a lo referido en reporte de técnica quirúrgica del expediente clínico	Cualitativa Nominal	Hemicolectomía, Resección anterior baja (RAB), colostomía, transversectomía,

				sigmoidectomía, laparotomía exploradora (LAPE), colostomía, resección intestinal
Cirugía de metástasis hepática, complicación	Operación o procedimiento quirúrgico para extraer un tumor y posiblemente algún tejido circundante a distancia del sitio primario.	De acuerdo a lo referido en reporte de técnica quirúrgica del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	Sí/No
Número de metástasis	Cuantificación de metástasis en un órgano determinado	De acuerdo a lo referido en reporte de técnica quirúrgica del expediente clínico	Cuantitativa Ordinal	1= 1, 2=2, 3=3
Esquema de primera línea	Terapia sistémica basada en fármacos citotóxicos, anticuerpos monoclonales, agentes antiangiogénicos	De acuerdo a lo referido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	1=5FU/LV semanal 2=Capecitabina 3= XELOX 4=XELOX + Bevacizumab 5=FOLFOX 6=FOLFOX + Bevacizumab 7=FOLFOX + Panitumumab 8=FOLFIRI 9=FOLFIRI + Bevacizumab 10=FOLFIRI + Panitumumab 11=FOLFOX + Cetuximab 12=FOLFIRI + Cetuximab

				13=FOLFOXIRI
				14=Ninguno
Esquema de mantenimiento	Terapia sistémica basada en fármacos citotóxicos, anticuerpos monoclonales, agentes antiangiogénicos	De acuerdo a lo referido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	1=5FU/LV semanal 2=Capecitabina 3= XELOX 4=XELOX + Bevacizumab 5=FOLFOX 6=FOLFOX + Bevacizumab 7=FOLFOX + Panitumumab 8=FOLFIRI 9=FOLFIRI + Bevacizumab 10=FOLFIRI + Panitumumab 11=FOLFOX + Cetuximab 12=FOLFIRI + Cetuximab 13=FOLFOXIRI 14=Ninguno
Esquema de segunda línea	Terapia sistémica basada en fármacos citotóxicos, anticuerpos monoclonales, agentes antiangiogénicos	De acuerdo a lo referido en expediente clínico	Cualitativa Nominal	1=5FU/LV semanal 2=Capecitabina 3= XELOX 4=XELOX + Bevacizumab 5=FOLFOX 6=FOLFOX +

				Bevacizumab 7=FOLFOX + Panitumumab 8=FOLFIRI 9=FOLFIRI + Bevacizumab 10=FOLFIRI + Panitumumab 11=FOLFOX + Cetuximab 12=FOLFIRI + Cetuximab 13=FOLFOXIRI 14=Ninguno
Supervivencia libre de progresión	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y el diagnóstico de progresión de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y la fecha en que se realizó el estudio de imagen que documentó la progresión de la enfermedad	Cuantitativa Continua	Meses
Supervivencia global	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y muerte	Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento y a fecha registrada de muerte o fecha de última visita en el caso de pacientes perdidas o vivas al momento del análisis	Cuantitativa Continua	Meses

11. TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Del periodo comprendido de 2006 a 2019 se evaluaron 126 pacientes con cáncer de colon metastásico a hígado de los cuales fueron elegibles 115 pacientes.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables. Las variables continuas se presentaron como medias y desviación estándar si tenían una distribución normal, de lo contrario se presentaron como medianas y rangos. Se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cualitativas dicotómicas y politómicas se definieron frecuencias absolutas (porcentajes).

Para la comparación de grupos se utilizaron pruebas estadísticas t-student o Mann Whitney para las variables continuas y test de Chi-cuadrada para las variables categóricas. La información demográfica, datos clínicos, esquemas de tratamiento y cirugía se incluyeron como predictores de desenlaces.

El modelo de regresión lineal múltiple se utilizó para estimar la razón de momios y el intervalo de confianza de 95 % (IC) para la asociación entre desenlaces (SLP/SG) y factores pronósticos.

Las curvas de supervivencia se estimaron por el procedimiento de Kaplan-Meier y la comparación de curvas de supervivencia se realizó con la prueba de Mantel-Cox (*log-rank test*).

Todos los test fueron de 2 colas y un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

13. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de 2006 a 2019 se evaluaron 126 pacientes con cáncer de colon metastásico a hígado de los cuales fueron elegibles 115 pacientes.

Características clínicas y demográficas

El promedio de edad de los pacientes fue de 55 años ± 10 DE, el 56% de los pacientes fue hombres y el 43% mujeres. Predominantemente con ECOG 0-1 y únicamente 1 sujeto tuvo ECOG 2, asimismo del total de los sujetos analizados 73% tenían enfermedad sincrónica y 26% metacrónica al diagnóstico, siendo llevados a tratamiento quirúrgico inicial 46% de ellos. En cuanto al lo reportado en el perfil mutacional únicamente se reportó KRAS mutado en 21% de los sujetos analizados, siendo colon derecho 18%, izquierdo 44% y recto englobado en sus 3 tercios 40%. TABLA 1

TABLA 1.

Característica demográficas		
Hombres	65	56%
Mujeres	50	43%
Edad	55	+/-10
ECOG 0	54	46%
ECOG 1	61	53%
Características de la enfermedad		
Enfermedad sincrónica	85	73%
Enfermedad metacrónica	30	26%
Cirugía inicial	54	46%
Quimioterapia inicial	61	53%
KRAs mutado	25	21%
Grado histológico: G1	11	9%
Grado histológico: G2	82	71%
Grado histológico: G3	22	19%
Colon derecho	21	18%
Colon transversal	2	1.7%
Colon izquierdo	51	44%
Recto superior	14	12%
Recto medio	9	7.8%
Recto inferior	23	20%

Las variables categóricas se expresaron en frecuencias mientras que las cuantitativas en medianas y RIQ.

En el análisis univariado no se identificaron diferencias demográficas significativas entre los sujetos que tuvieron progresión de la enfermedad o murieron. Existió una prevalencia significativamente mayor de sujetos con enfermedad sincrónica que murieron con respecto a los sujetos con enfermedad metacrónica (34 % vs 10 %; p=

0.011). Además, se encontró una asociación positiva entre las variables mantenimiento en 1L, (66 % vs 26 %; P= 0.035), respuesta completa a 2L (0% vs 30 %; P= 0.040) y muerte.

Respecto a los sujetos que progresaron a la primera línea de tratamiento y se llevaron a esquema de 2da línea, se encontró una asociación negativa con las variables Localización en colon sigmoideas (46% vs 67 %; P= 0.046) y grado histológico bien, moderado y poco diferenciado respectivamente (81% vs 65 % vs 38%; P= 0.024).

Se realizaron coeficientes de relación para las variables significativas para estimar el tamaño del efecto. Existió una correlación débil y muy débil para las variables descritas y muerte (TABLA 3)

TABLA 2.

Tratamiento sistémico 1L	n	Porcentaje
XELOX	38	33%
FOLFOX	25	21%
Capecitabina	16	13%
FOLFOX + antiEGFR	8	6.9%
Otros	28	24%
Respuesta a 1L	n	Porcentaje
RC	18	15%
RP	71	61%
EE	15	13%
PE	10	8%
Tipo de cirugía del primario	n	Porcentaje
R0	96	83%
R1	6	5.2%
R2	3	2.6%
Tipo de cirugía de metástasis	n	Porcentaje

R0	105	91%
R1	7	6%
R2	3	2.6%
Tratamiento sistémico 2L	n	Porcentaje
XELOX	16	13%
FOLFIRI	24	20%
FOLFOX	7	6%
FOLFIRI + Bevacizumab	13	11%
Otros	55	47%
Respuesta 2L	n	Porcentaje
RC	10	8.6%
RP	12	10.4%
EE	10	8.6%
PE	45	39%

TABLA 3.

VARIABLE	CORRELACION (Muerte)	
	<i>Phi</i>	<i>p</i>
Enfermedad Sincrónica	0.236	0.011
Mantenimiento 1L	0.207	0.035
RC 2L	-0.192	0.040

En el análisis del tamaño del efecto basado en chi-cuadrado se identificaron asociaciones muy débiles y débiles entre progresión y enfermedad en colon sigmoideas y el grado histológico del primario (TABLA 4).

TABLA 4.

VARIABLE	CORRELACION (Progresión)	
	<i>Phi</i>	<i>p</i>
Colon_Sig	- 0.187	0.046
Grado Histológico	0.256	0.035

Se analizaron diferencias entre las variables, entre los pacientes con enfermedad sincrónica y metacrónica (TABLA 5)

	Sync	Meta	P
Edad	55 (DE 10)	55 (DE 8)	0.916
No_Ciclos_1L	8 (6-11)	6 (4-8)	0.005
No_mets	2 (1-3)	1 (1-2)	< 0.001
No_ciclos_2L	4 (1-7)	6 (1-8)	0.401
ECOG 0	37 (43 %)	17 (56 %)	0.215
ECOG 1	48 (56 %)	13 (43 %)	0.215
Hombre	50 (58 %)	15 (50 %)	0.402
Cx primaria	40 (47 %)	14 (46 %)	0.970
QT	45 (52 %)	16 (54 %)	0.483*
Mutado	19 (22 %)	5 (16 %)	0.510
Colon Derecho	16 (19 %)	5 (16 %)	0.793
Colon Izquierdo	17 (20 %)	6 (20 %)	1.00
Colon Sigmoides	23 (27 %)	5 (16 %)	0.254
G1	7 (8 %)	4 (13 %)	0.690
G2	61 (72 %)	21 (70 %)	0.690
G3	17 (20 %)	5 (16 %)	0.690
Resp Completa	7 (8 %)	11 (36 %)	< 0.001

Resp Parcial	60 (70 %)	11 (36 %)	0.001
Mant 1L	6 (71 %)	3 (10 %)	0.135
R0	67 (79 %)	29 (96 %)	0.024
R1	6 (7 %)	0	0.135
R0_met	76 (89 %)	29 (96 %)	0.225
R1_met	7 (8 %)	0	0.105
Progresión	50 (59 %)	21 (70 %)	0.310
Muerte	29 (34 %)	3 (10 %)	0.011

En el análisis multivariado solo la enfermedad sincrónica fue positivamente asociado con la probabilidad de morir, con una RM de 4.3 (IC 95% 1.088-18.088) p=0.38

Por otro lado, el estado mutacional positivo incremento en 3.18 veces la probabilidad de progresión de la enfermedad (IC 95% 1.116-9.069) p=0.030; mientras que el grado moderado de diferenciación histológica fue negativamente asociado con progresión de la enfermedad, con una RM de 0.112 (IC 95% 0.016-0.774) p=0.026 (FIGURA 1 y FIGURA 2).

FIGURA 1.

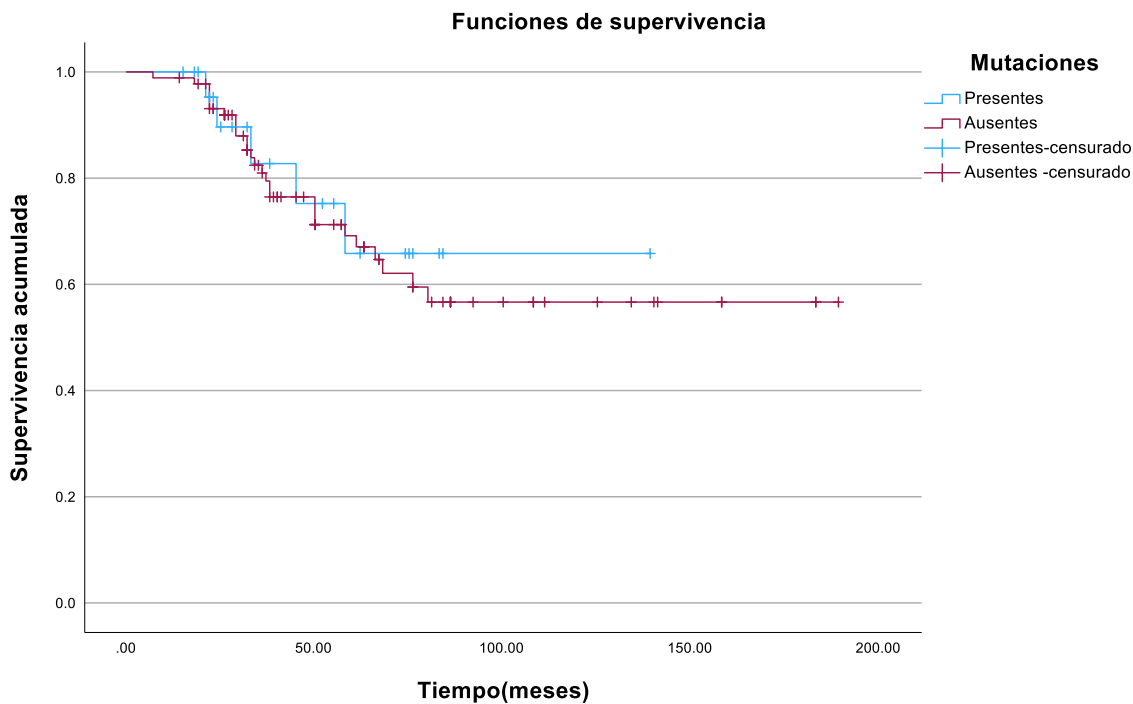
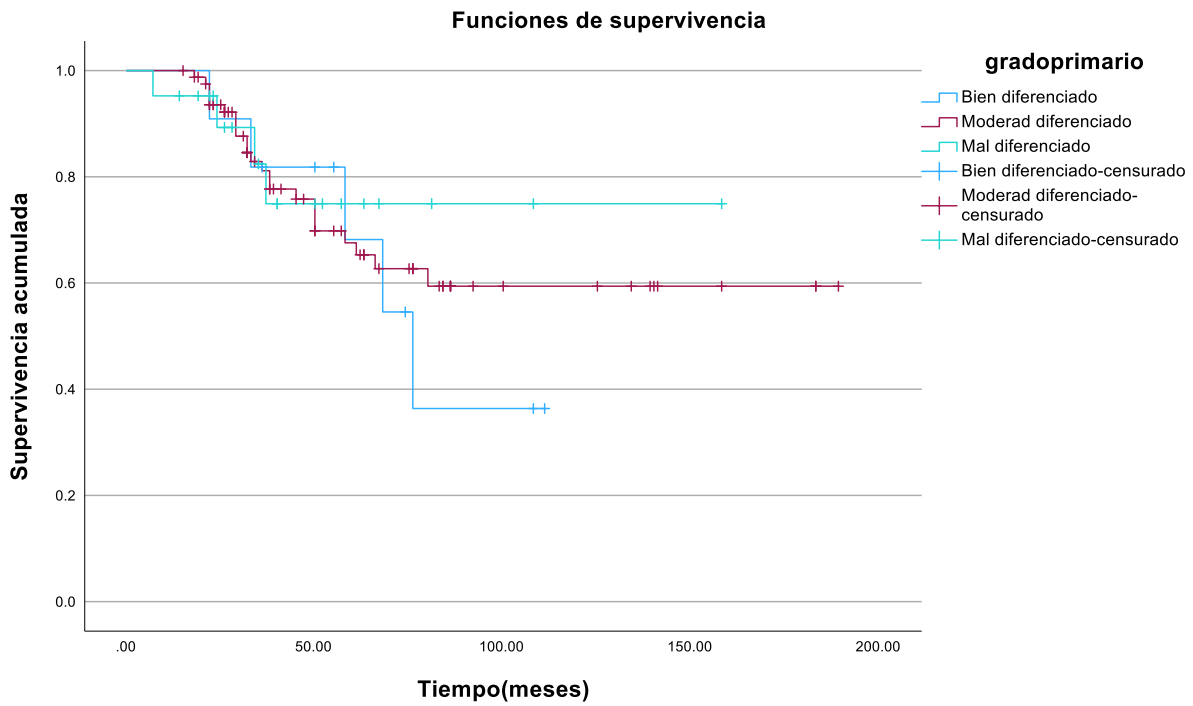
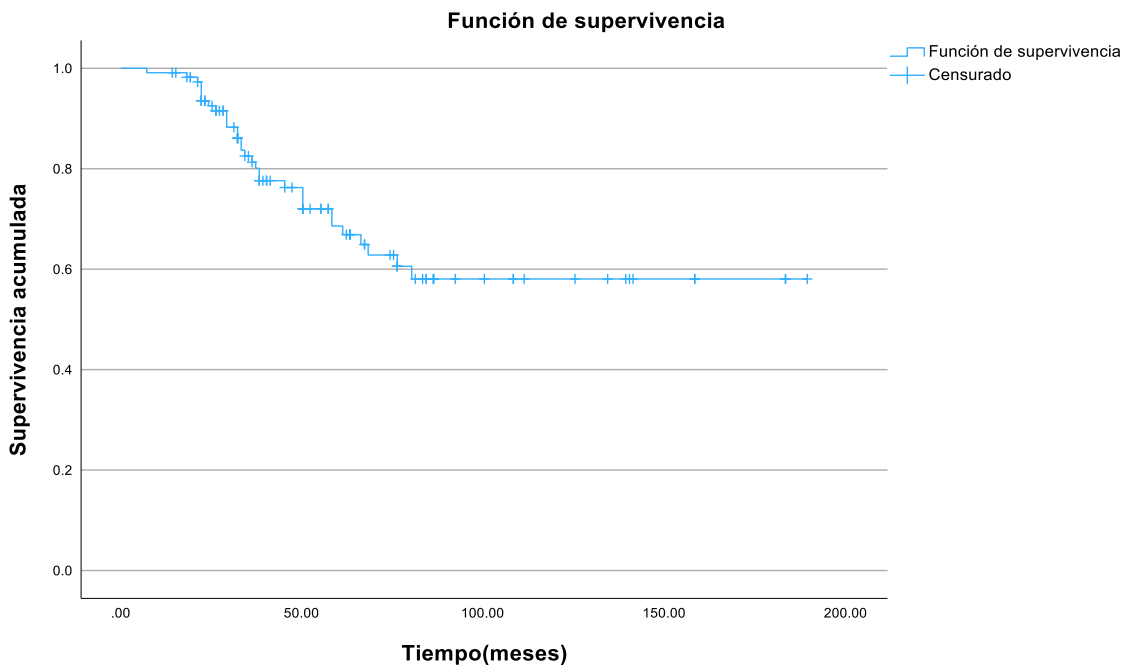


FIGURA 2.



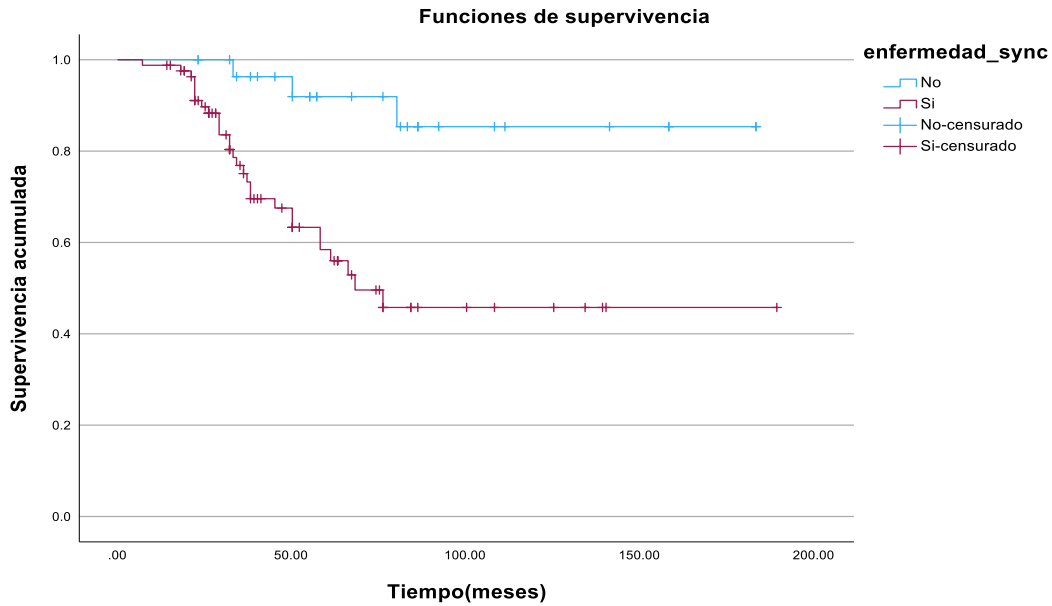
En la población general del estudio, la mediana de supervivencia fue de 128 meses (111-145) (FIGURA 3).

FIGURA 3.



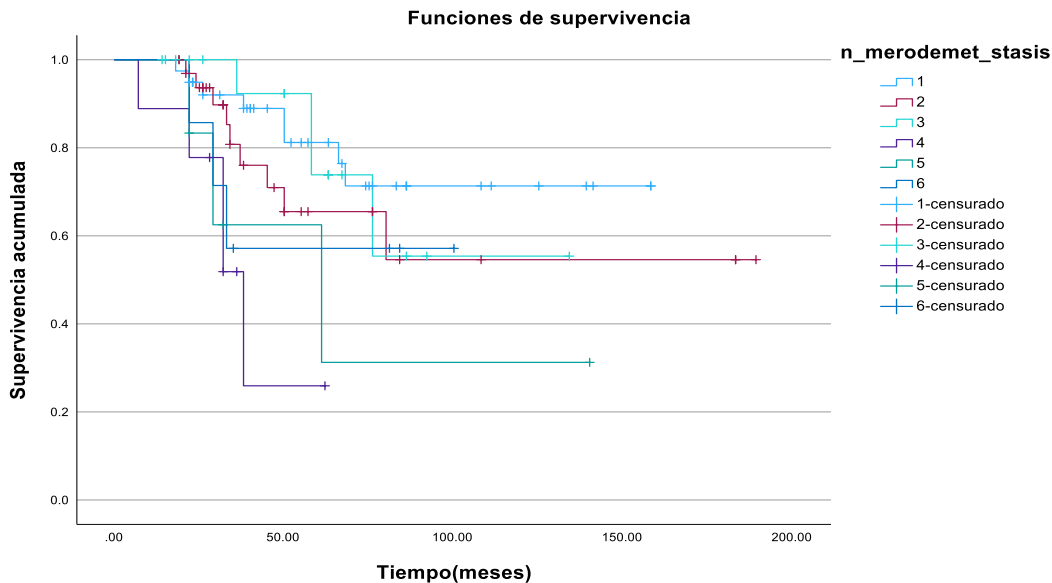
Se analizaron las curvas de supervivencia en sujetos con enfermedad sincrónica y metacrónica, siendo inferior en los primeros (FIGURA 4), no hubo diferencias significativas en sujetos con estatus mutado vs no mutado ni diferencias en supervivencia en sujetos con tumores bien, moderadamente y mal diferenciado.

FIGURA 4.



La sobrevida global fue más duradera en los pacientes con menos de 2 metástasis que con aquellos con 3 o más metástasis (FIGURA 5).

FIGURA 5.



14. CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

En este estudio de 115 pacientes fueron evaluados en el periodo comprendido de la fecha de diagnóstico hasta última fecha de consulta tomando en cuenta variables ya descritas en la literatura para contrastar con la población mexicana y su impacto en el objetivo principal que fue la sobrevida global.

En el estudio se demostró que la ubicación de tumor primario, número de metástasis hepáticas así como el tipo de presentación de la enfermedad ya fuera sincrónica o metacrónica son los factores pronósticos más importantes, los sujetos del estudio fueron mayoritariamente llevados a resecciones R0 tanto de primario como de las metástasis lo cual correlaciona a lo ya conocido ampliamente en la literatura en cuando a desenlaces quirúrgicos en este escenario de la enfermedad con intento curativo.

Los pacientes con localizaciones del tumor en lado izquierdo de colon o recto son los que pueden obtener mejores desenlaces oncológicos en cuanto a sobrevida global, no hubo diferencias entre variables como el sexo o la edad de los pacientes o el estatus mutacional, sin embargo, esto se cree que puede deberse al tamaño de la muestra en este estudio así como al panel mutacional realizado de acuerdo a la disponibilidad de nuestro centro, se conoce que la edad es un factor pronóstico en cuanto a las complicaciones como elevado riesgo de muerte asociada a cirugía, en nuestro estudio no se subdividió como factor pronóstico la edad ya que hay un número significativo de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico de ser candidatos o en pacientes que han tenido toxicidades importantes asociadas a tratamiento sistémico.

Nuestro estudio adicionalmente se mostró correlación en cuanto a variables propias de la histología como el grado de diferenciación tumoral, mayoritariamente los tumores con grado moderado de diferenciación tuvieron un impacto negativo en la supervivencia, sin embargo al contar con un número significativamente mayor de representación de la muestra con tumores moderadamente diferenciados se tendría que hacer un seguimiento mas a largo plazo de estos pacientes así como el estudio de otras variables propias de la histología.

En cuanto a lo relacionado a tratamiento sistémico en pacientes con este escenario de la enfermedad, la información con la que se cuenta hasta el momento es basada de estudios heterogéneos, en nuestro caso no impactó el tipo de esquema pero en una alta proporción de pacientes (92%) se alcanzó tasa de respuesta objetiva con la terapia de conversión, logrando un adecuado desenlace quirúrgico (R0) tanto en cirugía del primario como de la metástasis.

La enfermedad sincrónica y metacrónica concuerda con lo reportado en la literatura mundial sobre el pronóstico adverso en presencia de enfermedad sincrónica. Existen reportes con un pequeño número de pacientes sobre el estudio de factores pronósticos, así como constante debate sobre el uso de tratamiento sistémico posterior a la cirugía como terapia complementaria, en nuestro estudio el 73% de los sujetos se presentaron con enfermedad sincrónica, sin embargo en nuestro estudio se observa el beneficio en añadir terapia sistémica antes o después de la cirugía tanto como para lograr una

adecuada resección como el impacto en la supervivencia. Las limitaciones principales son el tamaño de la muestra así como la naturaleza retrospectiva del estudio pero siendo de las series de la vida real con población latina más grandes reportadas.

15.REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2023; 73:17-48.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573-580.
3. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145-164.
4. Centers for Disease Control and Prevention: Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer SEER 18 2011–2017. 2022.
5. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R., Sobrero A., Van Krieken J.H., Aderka D., Aranda Aguilar E., Bardelli A., Benson A., Bodoky G., et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016;27:1386–1422.
6. De Ridder J.A.M., van der Stok E.P., Mekenkamp L.J., Wiering B., Koopman M., Punt C.J.A., Verhoef C., de Wilt J.H. Management of liver metastases in colorectal cancer patients: A retrospective case-control study of systemic therapy versus liver resection. *Eur. J. Cancer.* 2016;59:13–21.
7. Nigri G., Petrucciani N., Ferla F., La Torre M., Aurello P., Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: What is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surgeon.* 2015;13:83–90.
8. Hasselgren K., Malago M., Vyas S., Campos R.R., Brusadin R., Linecker M., Petrowsky H., Clavien P.A., Machado M.A., Hernandez-Alejandro R., et al. Neoadjuvant chemotherapy does not affect future liver remnant growth and outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Surgery.* 2017
9. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al: Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94:982-999, 2006
10. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut*, 64 (2015), pp. 1637-1649
11. Patient perspectives on colorectal cancer screening and the role of general practice. *BMC Fam. Pract.*, 20 (2019), p. 109
12. M. Arnold, C.C. Abnet, R.E. Neale, J. Vignat, E.L. Giovannucci, K.A. McGlynn, F. Bray. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 159 (2020), pp. 335-349 e315
13. H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 71 (2021), pp. 209-249

14. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
15. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398.
16. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487.
17. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-1860.
18. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
19. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2019;111:158-169.
20. Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593.
21. Yuan C, Sato K, Hollis BW, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2019;25:7497-7505.
22. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175 e168.
23. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799.
24. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222.
25. Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014;24:6-15.
26. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1940-1949.
27. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-647.
28. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2773-2782.
29. Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:885-893.
30. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2073–2087 e2073.

31. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330–337.
32. Abdelkader A, Hartley C, Hagen C. Tubulovillous adenomas with serrated features are precursors to KRAS mutant colorectal carcinoma. *Modern Pathol*. 2017;30:157.
33. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21:1350–1356.
34. NICE Suspected Cancer Recognition and Referral: Site or Type of Cancer. [(accessed on 20 January 2021)]
35. NICE . Suspected Cancer: Recognition and Referral. National Institute for Health and Care Excellence (UK); London, UK: 2020. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
36. Network N.C.C. Colorectal Cancer Screening. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) National Comprehensive Cancer Network; Plymouth, PA, USA: 2023.
37. Issa I.A., Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J. Gastroenterol*. 2017;23:5086–5096.
38. Kranenburg O., Speeten K.v.d., Hingh I.d. Peritoneal Metastases From Colorectal Cancer: Defining and Addressing the Challenges. *Front. Oncol*. 2021;11:639.
39. Dresen R.C., De Vuysere S., De Keyzer F., Van Cutsem E., Prenen H., Vanslebrouck R., De Hertogh G., Wolthuis A., D’Hoore A., Vandecaveye V. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Cancer Imaging*. 2019;19:1.
40. van ‘t Sant I., van Eden W.J., Engbersen M.P., Kok N.F.M., Woensdregt K., Lambregts D.M.J., Shanmuganathan S., Beets-Tan R.G.H., Aalbers A.G.J., Lahaye M.J. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br. J. Surg*. 2019;106:491–498.
41. Zhao L., Pang Y., Luo Z., Fu K., Yang T., Zhao L., Sun L., Wu H., Lin Q., Chen H. Role of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [(18)F]-FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021
42. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Fischer von Weikersthal L., Decker T., Kiani A., Vehling-Kaiser U., Heintges T., Kahl C., Kullmann F., et al. Relevance of baseline carcinoembryonic antigen for first-line treatment against metastatic colorectal cancer with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab (FIRE-3 trial) *Eur. J. Cancer*. 2019;106:115–125.
43. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
44. Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg* 2013;217:181-190.
45. Kim MJ, Jeong SY, Choi SJ, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:505-512.
46. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up- front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770.

47. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946.
48. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27.
49. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766.
50. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722.
51. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
52. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:153-160.
53. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1395.
54. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1209-1217.
55. Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:523–527.
56. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248:626–637.
57. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993;306:752–755.
58. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408–1417.
59. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:663–671.
60. Bettington M, Walker N, Clouston A, et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. *Histopathology.* 2013;62(3):367-386.
61. Benedix F, Kube R, Meyer F, et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(1):57-64.
62. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3):dju427.

63. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2011;117(20):4623-4632.
64. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-1034.
65. Braftovi. Prescribing information. Array BioPharma; April 2020. Accessed April 10, 2020.
66. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol*. 2015;28(11):1481-1491.
67. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378(8):731-739.