



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**Factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 – 2020**

**MODALIDAD DE OBTENCIÓN: SUSTENTACIÓN DE TESIS VIRTUAL**

Para optar el título profesional de Médica Cirujana

**AUTOR**

Orco Campero, Gabriela Pilar (ORCID: 0000-0002-7760-342X)

**ASESOR**

Robert Malpartida Palomino (ORCID: 0000-0002-7172-1687)

**LIMA, PERÚ 2022**

## Metadatos Complementarios

### Datos de autor

ORCO CAMPERO, GABRIELA PILAR

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 71021532

### Datos de asesor

MC. Robert Malpartida Palomino

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 41553263

### Datos del jurado

**PRESIDENTE:** Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

DNI: 06435134

ORCID: 0000-0002-5592-0504

**MIEMBRO:** Mg. José M. Vela Ruiz

DNI: 72849690

ORCID: 0000-0003-1811-4682

**MIEMBRO:** Mg. Mónica J. Calderón Anticona

DNI: 18149776

ORCID: 0000-0003-4935-7927

### Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.27

Código del Programa: 912016

## **AGRADECIMIENTO**

A cada docente de la Universidad Ricardo Palma, especialmente al Dr. Robert Malpartida Palomino, por cada una de sus recomendaciones. Agradezco al director de tesis, el Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas, por el compromiso y la orientación brindada permitiendo la realización del presente estudio.

Al personal del Hospital Militar Central por permitirme realizar este estudio, en especial al Señor Luis Mendoza por brindarme su ayuda de una manera honesta.

A mis padres, por transmitirme la fe en Dios, por ser mis primeros maestros de vida y los mejores, les agradezco por todo el sacrificio que, con amor, han realizado. Gracias por regalarme una familia, un hogar, y la dicha de ver que los sueños se cumplen

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Yrma y Joaquín,  
A mis hermanos, Angélica, Joaquín y Diana, y  
a los hermanos que Dios me regaló, Carlos y Elvis,  
quienes me acompañaron en este arduo camino.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 - 2020.

**Metodología:** El presente estudio tiene un diseño observacional, analítico de corte transversal y retrospectivo, la población estudiada fue de 78 pacientes con el diagnóstico de cáncer colorrectal. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS v.25, se aplicó el modelo de regresión de Poisson con estimación robusta, con un intervalo de confianza del 95%, calculando el RP crudo y ajustado.

**Resultados:** Los síntomas más frecuentes fueron cambio en el hábito evacuatorio (60.3%), dolor abdominal (53.8%) y astenia (51.3%), Según la localización anatómica del tumor primario, el 70% se localiza en el colon izquierdo. El 38.96 % se encontró en el estadio clínico IV. La metástasis hepática fue la más frecuente (26.92%). En el análisis bivariado y multivariado, se encontró que el antígeno carcinoembrionario (CEA) >5ng/ml al diagnóstico (RPa= 3.738, IC95%: 1.460 – 9.570) y el grado histológico pobremente y no diferenciado (RPa= 1.867, IC95%: 1.065 – 3.276) presentaron asociación significativa con el CCR metastásico.

**Conclusión:** El CEA >5ng/ml al diagnóstico y el grado histológico pobremente y no diferenciado son factores asociados al CCR metastásico al diagnóstico.

**Palabras Claves (DeCs):** cáncer colorrectal, metástasis, antígeno carcinoembrionario.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine the factors associated with metastatic colorectal cancer in the oncohematology service of the Central Military Hospital during the period 2016 - 2020.

**Methodology:** The present study has an observational, cross-sectional and retrospective analytical design; the study population was 78 patients diagnosed with colorectal cancer. Statistical analysis was performed in the SPSS v.25 program, was applied the Poisson regression model with robust estimation, with a confidence interval of 95%, calculating the raw and adjusted RP.

**Results:** The most frequent symptoms were change in the evacuatory habit (60.3%), abdominal pain (53.8%) and asthenia (51.3%), According to the anatomical location of the primary tumor, 70% are located in the left colon. 38.96% were found in clinical stage IV. Liver metastasis was the most frequent (26.92%). In the bivariate and multivariate analysis, carcinoembryonic antigen (CEA) >5ng/ml at diagnosis (RP<sub>a</sub>= 3738, 95%CI: 1.460 – 9.570) and poorly differentiated histological grade (RP<sub>a</sub>= 1867, 95%CI: 1.065 – 3.276) presented a significant association with metastatic CRC.

**Conclusion:** CEA >5ng/ml at diagnosis and poorly differentiated histological grade are factors associated with metastatic CRC at diagnosis.

**Keywords (MeSH):** colorectal cancer, metastases, carcinoembryonic Antigen.

## ÍNDICE:

### RESUMEN

<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>8</b>
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA:.....	8
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.3 LINEA DE INVESTIGACION NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA .	9
1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:.....	9
1.5 DELIMITACION DEL PROBLEMA:.....	10
1.6 . OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:.....	10
1.6.1 OBJETIVO GENERAL:.....	10
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	12
2.2 BASES TEÓRICAS:.....	19
2.3. DEFINICIONES DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	29
<b>CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES .....</b>	<b>31</b>
3.1. HIPÓTESIS: GENERAL, ESPECÍFICAS .....	31
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	31
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....</b>	<b>32</b>
4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO: .....	32
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA: .....	32
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	33
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:.....	34
4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	34
4.6. ASPECTOS ÉTICOS:.....	34
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>35</b>
5.1. RESULTADOS.....	35
5.2. DISCUSIÓN .....	34
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>42</b>
6.1. CONCLUSIONES .....	42
6.2. RECOMENDACIONES .....	42
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>50</b>

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA:**

El cáncer colorrectal, (CCR) es un problema de salud pública internacional; según GLOBOCAN, en el año 2020 presentó una incidencia del 20 % a nivel mundial, 1 931 590 casos nuevos, posicionándose en el tercer lugar para ambos sexos, y el segundo en mujeres; además, fue el segundo cáncer con mayor mortalidad, se estimó 935 173 decesos<sup>1</sup>.

En Latinoamérica, ocupa el cuarto lugar con 134 943 casos nuevos, y tercero en mortalidad con 69 435 defunciones<sup>1</sup>.

En el Perú, para el 2020 se presentaron 4 636 casos nuevos, representando la cuarta neoplasia más frecuente para ambos sexos, y el tercer lugar en hombres, con 2250 casos nuevos, existiendo además una tendencia creciente en los últimos años, esto posiblemente relacionado con la industrialización, y la modificación de hábitos de vida<sup>1,2</sup>.

Además, se sabe que el 30 % de pacientes en el diagnóstico inicial presentan metástasis a distancia, esto indica un impacto significativo en el pronóstico y la supervivencia<sup>3, 4,5</sup>.

Estudios difieren sobre el patrón metastásico que presentan algunos factores tales como la ubicación del tumor primario, el estadio en el diagnóstico inicial, marcadores tumorales, características sociodemográficas del paciente, entre otros<sup>3</sup>.

Por lo cual, detectar de manera precoz estos factores asociados a metástasis a distancia, en nuestra población nos ayudaría a realizar un mejor seguimiento del paciente, logrando prolongar la supervivencia<sup>5</sup>.

Por otro lado, el Perú presenta diferentes seguros de salud, puesto que tiene un sistema de salud fraccionado<sup>6</sup>.

Cada sistema opera de manera autónoma, presenta diferentes poblaciones, proveedores y condiciones. El Hospital Militar Central, cubre una población menor, por lo que se esperaría que el diagnóstico y manejo sea precoz<sup>7</sup>.



## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 - 2020?

## **1.3 LINEA DE INVESTIGACION NACIONAL Y DE LA URP VINCULADA**

El presente estudio está relacionado con la segunda línea de investigación sobre Enfermedades No transmisibles: Cáncer, de acuerdo a las prioridades nacionales de investigación en Salud del INS 2019 – 2023.

Además de acuerdo a las prioridades de investigación de la Universidad Ricardo Palma 2021 -2025 corresponde a cáncer, según el oficio N°0711/SG-URP y acuerdo del consejo universitario N°0510-2021.

## **1.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:**

Este estudio se realiza por la necesidad de conocer más sobre el CCR, puesto que es según el instituto nacional de Salud, la segunda prioridad nacional, posicionándose en los primeros lugares tanto en incidencia como mortalidad a nivel mundial; asimismo, en américa latina, se estima que para el año 2030 aumentará a 2,2 millones de casos y 1,1 millones de muertes<sup>8</sup>.

Con respecto al cuadro clínico característico, incluye síntomas que dependen de la ubicación del tumor y su extensión, tales como la hemorragia digestiva baja, cambios en el hábito defecatorio, y dolor abdominal<sup>9</sup>.

Sin embargo, como es de conocimiento, el cáncer CCR no presenta sintomatología sino hasta fases avanzadas, por lo que, en un gran número de pacientes, durante el diagnóstico se evidencia invasión del tumor en toda la pared intestinal, afectación de ganglios o incluso metástasis, las cuales se presentan en el 25 – 30% de los casos, siendo la metástasis hepática la más frecuentes<sup>8, 9</sup>.

Poco se ha investigado sobre los factores asociados al desarrollo de metástasis en CCR, por tal motivo, el presente estudio busca determinar los factores asociados al CCR metastásico con el fin de ubicar a la población en riesgo y

realizar una intervención multidisciplinaria a tiempo, mostrando así las necesidades de recursos humanos y servicios de oncología; reduciendo costos, y lo más importante brindando una atención de calidad al paciente.

La aplicación de esta investigación nos permitirá analizar las variables de estudio dentro de nuestra realidad.

### **1.5. DELIMITACION DEL PROBLEMA:**

El estudio se realizará mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con cáncer colorrectal del servicio de oncohematología del Hospital Militar Central en el periodo 2016 – 2020.

Se identificarán los factores asociados al cáncer colorrectal metastásico, características sociodemográficas del paciente, y características de la enfermedad, así como el manejo.

### **1.6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:**

#### **1.6.1 OBJETIVO GENERAL:**

Determinar los factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 - 2020.

#### **1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.4.2.1. Determinar la asociación de los niveles de antígeno carcinoembrionario con el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.

1.4.2.2. Determinar la asociación entre el grado histológico con el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico

1.4.2.3. Identificar la asociación entre la ubicación del tumor primario con la presencia de metástasis al diagnóstico en pacientes con cáncer colorrectal.

- 1.4.2.4. Determinar la asociación entre la obesidad y el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico
- 1.4.2.5. Conocer el tiempo de espera para el diagnóstico definitivo e inicio del tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1.1. Antecedentes Internacionales

2.1.1.1. Luo T. et al en su estudio Nomograma basado en factores homogéneos y heterogéneos asociados para la predicción de metástasis a distancia en pacientes con cáncer colorrectal, en Estados Unidos, 2021. Tuvieron como objetivo identificar los factores homogéneos y heterogéneos de riesgo para los diferentes tipos de metástasis a distancia en el Cáncer colorrectal. Para ello, hicieron uso de la base de datos de SEER, y la regresión logística para analizar dichos factores de riesgo y así construir nomogramas que ayuden a predecir el riesgo de desarrollar metástasis. Obtuvieron 204 595 pacientes con CCR, y de ellos el 17.07 % presentó metástasis a distancia sincrónica. Se vio que los varones presentaron una mayor incidencia de metástasis a distancia que las mujeres (9,42 % frente a 7,65 %;  $P < 0,001$ ). Se evidenció que el grado poco diferenciado, la invasión linfática, el antígeno carcinoembrionario elevado se asociaron homogéneamente con las metástasis<sup>5</sup>.

2.1.1.2. Reif T. et al, en su estudio El cáncer colorrectal del lado derecho aumenta con la edad y la detección debe adaptarse para reflejar esto: un estudio de base de datos nacional de cáncer, realizado en Estados Unidos, 2021, tuvieron como objetivos investigar la distribución anatómica del CCR en los ancianos y los factores asociados al lado derecho, usando la base de datos nacional del Cáncer (2004-2016) para identificar a los pacientes con CCR. Los casos fueron divididos según la ubicación del tumor y los subgrupos de edad avanzada. Identificaron 508.219 pacientes con cáncer colorrectal mayores de 65 años, de los cuales el 54% tenía un cáncer del lado derecho, siendo el 65,9%  $\geq 85$  años ( $p < 0,001$ ). Además de otras variables como estadio patológico IV (OR 1,036; IC 95% 1,012-1,060;  $p = 0,003$ ), concluye que existen tasas más altas de cáncer de colon derecho en pacientes de 75 años a más<sup>10</sup>.

2.1.1.3. Shuayb M. et al en su estudio Asociación de supervivencia y pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV tratados con quimioterapia en Bangladesh, realizado en Bangladesh, 2021. Tuvieron como objetivo determinar la supervivencia general y los factores pronósticos para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico irresecable. Fue un estudio retrospectivo, que estudió a 67 pacientes con cáncer colorrectal metastásico irresecable del Hospital Square. Resultó que 14 meses fue la mediana de supervivencia de toda la cohorte (intervalo de confianza del 95 %: 11-25). Tanto el estado funcional de Karnofsky y el antígeno carcinoembrionario estuvieron asociados al pronóstico.

Se encontró que un antígeno carcinoembrionario de 10-100 y >100 ng/ml presentó mayor riesgo de muerte, con un cociente de riesgos instantáneos ajustado de 1,72 (intervalo de confianza del 95 %: 0,81-3,68) y 2,96 (intervalo de confianza del 95 %: 1,25-7,01) respectivamente, versus el antígeno carcinoembrionario <10 ng/ml. Concluyendo que el ACE es un factor de mal pronóstico en pacientes con CCR metastásico irresecable en quimioterapia<sup>3</sup>.

2.1.1.4. Camacho L, en su estudio Antígeno carcinoembrionario pre tratamiento como factor pronóstico de enfermedad avanzada y comportamiento biológico en cáncer de colon y recto, en México, 2020 buscó conocer la relación entre la concentración sérica elevada de antígeno carcinoembrionario antes del manejo y el pronóstico de enfermedad avanzada y comportamiento biológico en pacientes con cáncer de colon y recto, para ello revisó historias clínicas de pacientes con dicho diagnóstico intervenidos quirúrgicamente. Se evidenció que la media de sobrevida global es del doble (41 vs 22 meses) en los pacientes con cifra de ACE preoperatorio menor a 5ng/ml en comparación con cifras mayores a 5.1ng/ml. Concluyendo que este marcador tumoral es un factor pronóstico de importancia para predecir la evolución clínica en sobrevida, recurrencia, defunción y periodo libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de colon metastásico<sup>11</sup>.

2.1.1.5. Lima M. et al. En su estudio Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en Cuba, 2020, tuvieron como objetivo evaluar el IMC como factor pronóstico de la supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Realizaron un estudio observacional, retrospectivo, con 408 pacientes con cáncer colorrectal. Resultó que los pacientes con bajo peso presentaron peor supervivencia (11.5 meses) ( $p < 0.01$ ). Evidenciaron una mejor supervivencia en pacientes con sobrepeso (27,8 meses) en relación a obesos 21,4 meses. Concluyen que el IMC es predictivo de pobre pronóstico de supervivencia en pacientes con bajo peso; sin embargo, es necesario tomar en cuenta otras variables<sup>12</sup>.

2.1.1.6. Ichikawa N. et al en su estudio Quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepática sincrónica, realizado en Japón, 2020 tuvieron como objetivo investigar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en el pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepática sincrónica. se tomaron 106 pacientes, de los cuales 64 recibieron quimioterapia neoadyuvante y 42 no recibieron quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia preoperatoria se administró por 5.7 meses, y el 78 % recibió un régimen único y el 84 % recibió Oxaliplatino. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 86 meses en los que recibieron quimioterapia antes de la cirugía, versus 71.6 meses en los que no recibieron quimioterapia adyuvante, aunque la mediana de supervivencia sin recaídas fue equivalente en ambos grupos (16.4 y 10.7 meses). finalmente, concluyen que la quimioterapia neoadyuvante no prolonga la supervivencia ni mejora el desenlace quirúrgico, por lo que es preferible indicar la hepatectomía en pacientes con CCR y metástasis hepática sincrónica resecable, sin necesidad de quimioterapia neoadyuvante<sup>13</sup>.

2.1.1.7. Buisman F. et al en su estudio Localización del tumor primario y pronóstico de los pacientes después del tratamiento local de las metástasis hepáticas colorrectal: revisión sistemática y metanálisis, en Estados Unidos, 2020. Buscaron analizar la literatura disponible sobre el impacto de la localización del cáncer colorrectal después del tratamiento local. Lograron identificar diez estudios, que incluían 11 cohortes de pacientes, que examinaron la asociación del cáncer colorrectal derecho e izquierdo con la supervivencia sin recurrencia después de la resección. Resultó que los pacientes con el tumor primario en el lado derecho tuvieron una supervivencia menor (HR 1,60, IC del 95 % 1,30-1,98,  $p < 0,001$ ) comparado con los pacientes del lado izquierdo, concluyendo que los primeros mencionados tienen peor pronóstico que los que presentan tumores en el lado izquierdo<sup>14</sup>.

2.1.1.8. Bhullar et al. En su estudio Concordancia de biomarcadores entre el cáncer colorrectal primario y sus metástasis, en Reino Unido, 2019. Tuvieron como objetivo relacionar los biomarcadores como el KRAS, NRAS, BRAF, con el sitio de metástasis. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática y un metanálisis, incluyendo 61 estudios, que incluían 3565 muestras de pacientes. La mediana de concordancia de biomarcadores para KRAS (n = 50) fue del 93,7 %, NRAS (n = 11) fue del 100 %, BRAF (n = 22) fue del 99,4 %. El hígado fue el sitio metastásico más frecuente (n = 2276), seguido del pulmón (n = 438), los ganglios linfáticos (n = 1123) y el peritoneo (n = 132). Se concluye que el CCR metastásico presenta una alta concordancia entre múltiples biomarcadores, por lo que las pruebas moleculares en pacientes con metástasis primaria de hígado y/o pulmón son necesarias<sup>15</sup>.

2.1.1.9. Huang D. et al, en su estudio Mutaciones de genes impulsores clave en la progresión y metástasis del cáncer colorrectal, en Reino Unido, 2018. Buscaron encontrar la asociación entre las mutaciones de genes implicados y la metástasis del cáncer colorrectal puesto que varios

estudios presentaron controversia. Para ello se tomó en cuenta seis genes impulsores clave como el APC, KRAS, BRAF, PIK3CA, P53 y el SMAD4. Se realizó una búsqueda sistemática, incluyendo 120 artículos publicados. Resultó que las mutaciones de KRAS (OR combinado 1,18, IC del 95 % 1,05-1,33) y las mutaciones de p53 (OR combinado 1,49, IC del 95 % 1,23-1,80) se asociaron con metástasis de CCR, incluidas metástasis linfáticas y a distancia. Además, Los pacientes con CCR con mutación KRAS (OR combinado 1,29, IC 95 % 1,13-1,47), mutación p53 (OR combinado 1,35, IC 95 % 1,06-1,72) o mutación SMAD4 (OR combinado 2,04, IC 95 % 1,41-2,95) estaban en un mayor riesgo de metástasis a distancia. Concluyendo que, las mutaciones de KRAS, p53, SMAD4 y BRAF desempeñan un papel importante en la metástasis de CCR y pueden ser tanto biomarcadores potenciales de metástasis de CCR como dianas terapéuticas<sup>16</sup>.

2.1.1.10. Engstrand J. et al en su estudio Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: un estudio poblacional sobre incidencia, tratamiento y supervivencia, en Suecia, 2018, buscaron describir los patrones metastásicos hepáticos y la supervivencia en función de las características del tumor primario y diferentes combinaciones de enfermedad metastásica, para ello realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con pacientes con CCR registrados en el registro nacional sueco para el Tratamiento del Cáncer Colorrectal (SCRCCR), se les hizo un seguimiento por 5 años. Resultó que dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico inicial el 26.5 % hizo metástasis hepática, y esto más frecuente en el lado izquierdo que el derecho (28,4 % frente a 22,1%); sin embargo, el cáncer del lado derecho presentó una mayor extensión. El izquierdo, además, presentó menos riesgo de mortalidad que el cáncer del lado derecho (HR = 0,56, IC del 95 %: 0,39-0,79). Se evidencia que el presentar cáncer de colon derecho con metástasis puede presentar peor supervivencia por la mayor extensión y mayor número de metástasis<sup>17</sup>.



2.1.1.11. Klaver C. et al en su estudio Cáncer colorrectal localmente avanzado: la penetración tumoral peritoneal verdadera se asocia con metástasis peritoneales, en Estados Unidos, 2018. Tuvieron como objetivo evaluar la asociación entre la reacción peritoneal inflamatoria y el riesgo de metástasis peritoneal. Para ello realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, con 159 pacientes sometidos a resección de CCR. La reacción peritoneal con tumor a menos de 1 mm de la superficie peritoneal estuvo presente en 43 pacientes y la penetración peritoneal verdadera en 116 pacientes. En general, 29 pacientes (18 %) tenían PM sincrónica. Además, el sexo femenino, la afectación de ganglios linfáticos y las metástasis a distancia sincrónicas distintas de la peritoneal se asociaron significativamente con la metástasis peritoneal. En el análisis multivariado se evidencia que la verdadera penetración peritoneal (OR=2,51, (IC95%: 1,038-6,111;  $p = 0,041$ ) y afectación ganglionar N2 con un OR= 4,046; IC 95%: 1,549-10,569;  $p = 0,014$ , tienen asociación con la PM<sup>18</sup>.

2.1.1.12. Yuan H. et al. En su estudio La invasión linfovascular es un factor de alto riesgo para el cáncer colorrectal en estadio I/II: revisión sistemática y metanálisis, en 2017. Tuvieron como objetivo evaluar sistemáticamente la importancia de la invasión linfovascular en el pronóstico del CCR. Después de la búsqueda, se obtuvieron diecinueve estudios, que incluían un total de 9881 pacientes. Resultó que la invasión linfovascular se asocia significativamente con un mal pronóstico en la supervivencia general (HR = 2,15, IC del 95 % = 1,72–2,68,  $P < 0,01$ ). Además, se evidenció que dicha asociación no se ve afectada por el entorno geográfico, el tratamiento, el lugar del tumor. Concluyen que la invasión linfovascular en pacientes con cáncer colorrectal en estadio I/II puede ser un factor de mal pronóstico<sup>19</sup>.

2.1.1.13. Borga et al. En su estudio Frecuencia mutacional KRAS-NRAS en cáncer de colon metastásico /recaída implicaciones en la supervivencia, en Venezuela, 2017, buscaron determinar la mutación de los genes KRAS y NRAS en pacientes con cáncer de colon metastásico o en recaída y su implicancia en la supervivencia. Resultó que el 13.15 % presentó mutación en el gen KRAS y el 2,6 % para el gen NRAS. Sin embargo, no se observó diferencias significativas con respecto a la supervivencia global entre pacientes con tipo salvaje y pacientes mutados. No se pudo demostrar la relación entre la mutación de los genes estudiados con la supervivencia global<sup>20</sup>.

## **2.1.2. Antecedentes Nacionales**

2.1.2.1. Seminario Y. en su tesis Características del proceso de atención del paciente con cáncer prioritario en el Seguro Social en el Perú 2009–2018, en Perú, 2019. Buscó describir las características del proceso de atención de los pacientes con cánceres prioritarios en el seguro social en el Perú 2009-2018. Para lo cual realizó un estudio descriptivo, observacional y transversal usando la base de datos del registro de cáncer de Es Salud a nivel nacional, y seleccionó 9 tipos de cáncer y sus respectivos datos. Tuvo como resultados, que el tiempo para el diagnóstico fue menor de 30 días en el 66.3 %, y el tratamiento menor de 60 días en el 72.1 % de pacientes, que predomina en su población las mujeres, rango de edad de 51 a 70 años y que el cáncer de colon fue el que más frecuentemente pudo tratarse en menos de 60 días<sup>21</sup>.

## 2.2 BASES TEÓRICAS:

### GENERALIDADES

El cáncer colorrectal se define como un grupo de enfermedades que presenta un factor genético y epigenético. Sabemos que se forma a partir de pólipos adenomatosos, y toma entre 5 a 10 años para convertirse en una lesión tumoral maligna; pero ello es debido a cambios mutacionales (de cinco a siete)<sup>22</sup>.

Son múltiples sucesos para la carcinogénesis, donde las diferentes alteraciones genéticas permiten que las células tumorales proliferen<sup>22</sup>.

Dentro de los mecanismos de mutación asociados al CCR, están los epigenéticos (metilación del ADN) y la inestabilidad genómica, que a su vez es dividido en inestabilidad de microsatélites e inestabilidad cromosómica. De esta manera, se van generando los cambios en el ADN, como alteraciones de genes supresores de tumores, amplificaciones genéticas, entre otros<sup>22</sup>.

También es importante considerar algunas alteraciones que, si bien no son globales, son de ayuda para poder predecir la respuesta al manejo, como el oncogén KRAS mutado, que resultan ser biomarcadores de utilidad clínica, como factores pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento<sup>22</sup>.

Esta patología puede presentarse esporádicamente (70%), de tipo familiar (20%) o como síndromes hereditarios, como la poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch (10%)<sup>23</sup>.

La edad promedio del diagnóstico en el CCR esporádico es mayor de 50 años, mientras que los pacientes con patrón hereditaria suelen presentar dicha enfermedad a temprana edad (menores de 50 años)<sup>23</sup>.

### CUADRO CLÍNICO

La sintomatología difiere según la ubicación y el tamaño del tumor, y es importante tener en cuenta que los síntomas están relacionados a tumores de gran tamaño y/o en etapas avanzadas, dentro de estos, podemos evidenciar,

cambios en el hábito evacuatorio, dolor abdominal que puede ser localizado o difuso, debilidad, pérdida de peso sin otra causa específica, hemorragia digestiva baja.<sup>24,25</sup>

Es importante recordar que los tumores primarios metacrónicos, pueden surgir hasta en un 3 % dentro los 5 años posteriores al tratamiento quirúrgico, por lo que es importante el seguimiento a largo plazo en pacientes que presentaron previamente el diagnóstico de cáncer de colon.<sup>24,25</sup>

## HISTOPATOLOGÍA

En su mayoría son carcinomas, y el 90 % son adenocarcinomas, el resto puede ser escamoso, adenoescamoso, entre otros<sup>23</sup>.

El adenocarcinoma puede diferenciarse en medular, micropapilar, aserrado, mucinoso, cribiforme y de células en anillo de sello<sup>23</sup>.

Además, se clasifican según el porcentaje de formación de glándulas, de esta manera el grado 1 es bien diferenciado (más del 95 %, este se asemeja a las células sanas), grado 2 es el moderadamente diferenciado (más del 50 %), grado 3 es poco diferenciado (menos del 49 %) y el grado 4 denominadas no diferenciadas. Esto presenta importancia en el pronóstico<sup>23</sup>.

El método de estadiaje elegido para el CCR es el desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) tomando en cuenta el tumor, ganglios y metástasis<sup>25</sup>.

La supervivencia general en 5 años en pacientes con CCR en estadio I es del 74 %, mientras que en el estadio IV es del 5 %, por lo que esta clasificación es el indicador pronóstico más importante<sup>23</sup>.

Otros indicadores importantes son la carcinomatosis peritoneal, y las micrometástasis ganglionares. Además de factores como la invasión linfovascular, el mal grado histológico, los valores de ACE, RAS/BRAF que no se incluyen en dicha clasificación<sup>23</sup>.

Estadíos clínicos:

Estadio 0: cáncer in situ, se encuentra en la mucosa o revestimiento interno del colon o el recto<sup>25</sup>.

Estadio I: El carcinoma invade la muscular propia del colon o el recto, sin diseminación a ganglios linfáticos ni tejidos cercanos. (T1 o T2, N0, M0)<sup>25</sup>.

Estadio IIA: Atravesó la pared intestinal, sin diseminación a ganglios linfáticos ni tejidos cercanos. (T3, N0, M0)<sup>25</sup>.

Estadio IIB: Creció y penetra el peritoneo visceral, sin diseminación a ganglios linfáticos ni tejidos cercanos. (T4a, N0, M0)<sup>25</sup>.

Estadio IIC: Se diseminó e invade estructuras adyacentes, sin diseminación a ganglios linfáticos ni tejidos cercanos. (T4b, N0, M0)<sup>25</sup>.

Estadio IIIA: Puede invadir hasta la muscular propia, y ya hay diseminación de uno a tres ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos, pero no se ha diseminado hacia otras partes del cuerpo (T1 - T2, N2a, N1/N1c, M0)<sup>25</sup>.

Estadio IIIB: atraviesa la pared intestinal u órganos circundantes, además en uno a tres ganglios linfáticos o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos. Aún no presenta metástasis (T1-T2, N2b, T2-T3, N2a, T3-T4a, N1/N1c, M0)<sup>25</sup>.

Estadio III C: Crece hacia las capas más externas del colon o del recto a través del peritoneo visceral, sin alcanzar los órganos adyacentes. Se diseminó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes. No se ha propagado a sitios distantes (T3 o T4a, N2b, M0) o el cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes. Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos. No se ha propagado a sitios distantes (T4b, N1 o N2, M0)<sup>25</sup>.

Estadio IVA: el cáncer se ha diseminado a otro órgano como el hígado o los pulmones (cualquier T, cualquier N, M1a)<sup>25</sup>.

Estadio IVB: Se diseminó a más de 2 órganos (cualquier T, cualquier N, M1b)<sup>25</sup>.

Estadio IVC: el cáncer se ha diseminado al peritoneo. También puede haberse diseminado a otras partes y órganos (cualquier T, cualquier N, M1c)<sup>25</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo modificables y no modificables determinarán el riesgo de desarrollar cáncer de colon, de esta manera, las pruebas de detección se indicarán según la probabilidad individual de desarrollar dicha enfermedad<sup>24</sup>.

La edad se considera el principal factor de riesgo no modificable, para el cáncer de colon esporádico, se observa que el 70 % de pacientes son mayores de 65 años, y, por el contrario, es poco frecuente que se presente antes de los 40 años<sup>24</sup>.

El pobre consumo de frutas y verduras es otro factor importante, puesto que al consumirlas se generan ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, los que apoyan la diferenciación apoptosis de células malignas, además, cierto tipo de fibra disminuye la oxidación que genera el colon<sup>25</sup>.

También los polifenoles modulan la microbiota intestinal, tienen capacidad antioxidante, inhiben los mediadores pro inflamatorios, entre otros beneficios<sup>25</sup>.

Otro factor asociado a la prolongación de la sobrevida en adultos mayores con CCR, es la actividad física, así la Sociedad Americana contra el cáncer (ACS) recomienda la realización de al menos 150 minutos de actividad física de moderada intensidad o 75 minutos de gran intensidad por semana<sup>25</sup>.

El tabaquismo, como antecedente es un factor de riesgo importante, puesto que tienen una mayor mortalidad que los sujetos que nunca fumaron<sup>25</sup>.

Obesidad: Estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal, sobretodo el aumento de peso en la edad tardía<sup>26</sup>.

Diabetes mellitus y resistencia a la insulina: Presentan gran asociación con el riesgo de CCR. Un metanálisis estimó que presentar diabetes mellitus tiene 38%

más riesgo de CCR (RR: 1,38), y esto puede explicarse puesto que la insulina es un factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica, además de estimular las células tumorales<sup>26</sup>.

## PREVENCIÓN

Puesto que se conoce la historia natural de la enfermedad, el periodo asintomático, la gran incidencia y mortalidad que presenta es necesario realizar el cribado poblacional<sup>22</sup>.

Identificar los factores de riesgo en relación a la dieta y al estilo de vida, intentar educar a la población y así disminuir el CCR, es parte de los objetivos de la prevención primaria<sup>22</sup>.

La OMS sugiere disminuir el consumo de grasa, preferiblemente por debajo del 20% del total calórico, aumentar el aporte de fibra (25 gramos al día) y evitar el sobrepeso. Adherirse a factores saludables como actividad física, dieta adecuada, peso dentro de lo esperado disminuye el desarrollo de CCR, se cree que de este modo se podría evitar el 70% de los casos, dado que, aunque es una enfermedad compleja, puede ser en gran medida prevenible<sup>22</sup>.

Con respecto a la prevención secundaria, el screening tiene como objetivo detectar a la población asintomática que presenta probabilidad de padecer CCR<sup>22</sup>.

Para ello es importante definir el riesgo individual de padecer dicha enfermedad, en donde la población de bajo son los menores de 50 años, los de riesgo intermedio > 50-74 años; y, la población de alto riesgo con síndromes hereditarios, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal<sup>26</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicia con una exhaustiva anamnesis y examen físico, posterior a ello, podemos realizar exámenes de apoyo, como estudios de imagen, y finalmente confirmar el diagnóstico con los resultados anatomopatológicos<sup>7</sup>.

El diagnóstico de etapas avanzadas se realiza según del cuadro clínico, órgano afectado y la ruta de propagación, al hígado a través del sistema portal, a los pulmones a través de la vena cava inferior, a la adenopatía supraclavicular a través del sistema linfático o a las estructuras vecinas por invasión contigua<sup>23</sup>.

### Colonoscopia

Los factores que generan la realización de una colonoscopia diagnóstica son evidenciar sangre por el recto (37 %), dolor abdominal (34 %) y anemia (23 %) <sup>23</sup>.

En su mayoría las lesiones dentro de la luz del intestino que surgen de la mucosa son exofíticas o polipoides, por lo que en un estudio de imagen podemos observar el “núcleo de manzana”, sin embargo, una pequeña parte presenta lesiones no polipoides, que son relativamente deprimidas<sup>26</sup>.

Si bien los adenomas no polipoideos (planos) pueden ser más difíciles de visualizar colonoscópicamente que las lesiones polipoides, se prefiere el uso de la colonoscopia en esta situación<sup>26</sup>.

Para las lesiones visibles endoscópicamente, los métodos para el muestreo de tejidos incluyen biopsias, cepillados y polipectomía<sup>26</sup>.

Por otro lado, si no se evidencia obstrucción y/o la colonoscopia no ha sido completa, una opción es hacer uso de la cápsula endoscópica inalámbrica, aprobada para el tamizaje de cáncer colorrectal en Estados Unidos, aunque en pacientes sintomáticos su uso es controversial<sup>26</sup>.

La sigmoidoscopia flexible no sustituye a una colonoscopia diagnóstica completa<sup>23</sup>.

### Enema de bario

Este procedimiento podría usarse en pacientes con cuadro clínico compatible con CCR que no presenten obstrucción. Aun así el rendimiento diagnóstico del



mismo solo o asociado a la sigmoidoscopia flexible, es menor que el de la colonoscopia<sup>26</sup>.

#### Exámenes de laboratorio

Si bien hay una relación del cáncer de colon con la anemia ferropénica, el no encontrarla o tener una prueba de sangre oculta en heces (The venon) negativa, no excluyen con certeza la enfermedad; esto sucede de manera similar con otras pruebas de laboratorio de rutina, como las de función hepática, que carecen de sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas<sup>26</sup>.

#### Marcadores tumorales

El antígeno carcinoembrionario (CEA), no es ideal para el diagnóstico de CCR debido a la baja sensibilidad durante el inicio de la enfermedad. Tener en cuenta que el CEA elevado también puede asociarse a gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, diabetes y cualquier estado inflamatorio agudo o crónico<sup>26</sup>.

En cambio, se vio que los niveles séricos de CEA tienen utilidad pronóstica en pacientes con CCR recién diagnosticados, aquellos con CEA preoperatorio mayor de 5 ng/ml tienen un peor pronóstico, que aquellos con niveles más bajos<sup>24</sup>.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, recomienda medir los niveles séricos del CEA en el preoperatorio en los pacientes con CCR, lo cual ayuda a la elección del manejo y al seguimiento<sup>26</sup>.

#### Tomografía computarizada de Tórax (TC de tórax)

La estadificación con la TC de tórax también es controversial, debido al hallazgo frecuente de lesiones indeterminadas (9 %), que rara vez son malignas (11%); por tanto, el riesgo de malignidad para la mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares indeterminados parece suficientemente bajo, por ello retrasar la cirugía por más estudios diagnósticos sería innecesario<sup>23</sup>.

## Tomografía Computarizada de Abdomen y pelvis

Mediante este examen demostramos la extensión regional del tumor, las metástasis ganglionares regionales y distantes y algunas complicaciones que pueden presentarse tales como obstrucción, perforación, formación de fístulas<sup>26</sup>. La TC presenta mayor sensibilidad para la detección de metástasis a distancia (87%) que para la detección de la afectación ganglionar (73%) o la profundidad de la invasión transmural (50%)<sup>21</sup>.

Cuando los hallazgos son sospechosos, pero no definitivos se hace uso de la RM<sup>26</sup>.

## PET-TC

La tomografía por emisión de positrones (PET) cobra importancia como complemento de otras modalidades de imagen, como en casos de recurrencia, por presentar CEA elevado sin evidencia de enfermedad en exámenes radiológicos convencionales también para la evaluación de los pacientes candidatos a resección de metástasis hepáticas aisladas, ya que el PET reduce el número de laparotomías no terapéuticas<sup>25</sup>.

## TRATAMIENTO

### Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica hepática

La resección completa, es el tratamiento de elección frente a metástasis hepáticas, esta será factible teniendo en cuenta la posición anatómica y la extensión de la enfermedad, preservando una adecuada función hepática<sup>26</sup>.

Al realizar la resección hepática, debemos considerar reseccionar el tumor primario de manera curativa (R0), además de no existir una enfermedad extrahepática irresecable, el procedimiento puede darse en una sola intervención quirúrgica o por etapas dependiendo la complejidad de la misma, la experiencia del cirujano y las comorbilidades del paciente.<sup>26</sup>.

Si esta no fuese resecable, debido al remanente hepático insuficiente, podría utilizarse embolización venosa portal o resección hepática por etapas<sup>26</sup>.

### Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar

Al igual que en la metástasis hepática, la resección completa basada en la localización anatómica y la extensión de la enfermedad, con preservación de

una adecuada función pulmonar es necesaria. El tumor primario debe ser resecado en forma curativa (R0)<sup>26</sup>.

#### Manejo quirúrgico paliativo

Los métodos de paliación quirúrgica pueden ser la resección tumoral y anastomosis primaria, sin embargo, este procedimiento no se puede realizar en todos los casos de enfermedad extensa o con compromiso de estructuras adyacentes o por comorbilidades serias; también puede realizarse una colostomía final divergente con fístula mucosa, entre otros<sup>26</sup>.

#### Principios de tratamiento sistémico

Uno de los pilares del manejo del cáncer colorrectal es el tratamiento sistémico, término que incluye quimioterapia y terapia biológica. Se recomienda la terapia adyuvante en el estadio II solo en casos de alto riesgo, y para todos los estadios III<sup>23</sup>.

Se debería iniciar dicho tratamiento dentro de las 6 – 8 semanas posteriores a la resección quirúrgica, según la recuperación del paciente<sup>23</sup>.

El manejo sistémico del cáncer de colon metastásico involucra una variedad de drogas activas que difieren en su mecanismo de acción tales como 5-FU/Leucovorin, Irinotecan, Capecitabina, Oxaliplatino, anti VEGF como Bevacizumab, anti EGFR como Cetuximab, Panitumumab e inmunoterapia como Pembrolizumab<sup>26</sup>.

Las terapias sistémicas aprobadas para cáncer colorrectal son múltiples y poseen diferentes mecanismos de acción<sup>26</sup>.

#### Tratamiento sistémico adyuvante

La duración estándar del tratamiento adyuvante es de 6 meses, sin embargo, en pacientes con estadio III con bajo riesgo, la administración de CAPEOX adyuvante por 3 meses no es inferior a CAPEOX por 6 meses en la sobrevida libre de enfermedad; no sucede lo mismo con FOLFOX por 3 meses vs 6 meses, donde no se ha demostrado dicha superioridad en el tratamiento de 3 meses<sup>26</sup>.

En pacientes de estadio clínico III de alto riesgo, 3 meses de FOLFOX es inferior a 6 meses en con respecto a sobrevida libre de enfermedad; mientras que, CAPEOX por 3 meses si es superior a CAPEOX por 6 meses. La tasa de

neuropatía grado 3 es menor en los pacientes que reciben tratamiento por 3 meses o 6 meses (3% vs 16% para FOLFOX; 3% vs 9% para CAPEOX)<sup>26</sup>.

#### Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica

Aproximadamente el 90% de pacientes con CCR desarrollan metástasis al hígado<sup>23</sup>.

Si bien la mayoría presenta metástasis metacrónicas, el 20-34% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis sincrónica (definida como la metástasis que aparece hasta los 6 meses del diagnóstico de cáncer de colon)<sup>24</sup>.

Así, presentar una metástasis hepática sincrónica tiene peor pronóstico y mayor diseminación que los pacientes que desarrollan metástasis metacrónica<sup>29</sup>.

Se recomienda que el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de colon metastásico sea brindado de manera perioperatoria en un periodo de 6 meses, sin exceder este tiempo<sup>26</sup>.

La primera línea de tratamiento consiste en la combinación de drogas activas como derivados de 5-FU con Oxaliplatino asociado o no a terapia biológica y que difieren en su indicación según el paciente se encuentre apto o no a una terapia intensa<sup>7</sup>.

Para elegir la terapia indicada, es importante tener en cuenta los objetivos del tratamiento (irresecable, resecable, potencialmente resecable), el tiempo de duración del mismo, el estado del paciente, el perfil mutacional del tumor (KRAS wild type o mutado) y los posibles efectos adversos de las drogas activas<sup>26</sup>.

En pacientes con cáncer de colon metastásico que no califican de inicio a terapia sistémica intensa se brindará otras opciones como monoterapia y/o terapia de soporte<sup>25</sup>. Si su condición mejora, se tendrá en cuenta la posibilidad de brindarle una terapia intensa basada en combinaciones<sup>26</sup>.

Los pacientes con enfermedad resecable pueden ser sometidos a cirugía de resección y continuar con tratamiento adyuvante; por ejemplo, en pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica a nivel pulmonar y/o hepática con cirugía R0 del primario y de la metástasis, expuestos o no a quimioterapia, se recomienda dar tratamiento adyuvante con algún esquema que combine un derivado del 5-FU y Oxaliplatino<sup>26</sup>.

Dentro de las ventajas del tratamiento neoadyuvante se encuentran el manejo temprano de la enfermedad micrometastásica, determinación de la respuesta a la terapia y evitar la terapia local. La principal desventaja incluye la pérdida de la oportunidad de la cirugía<sup>26</sup>.

### 2.3. DEFINICIONES DE CONCEPTOS OPERACIONALES

- **Metástasis al diagnóstico:** Diseminación de las células malignas de un tumor primario de un órgano o tejido a otro dentro de los seis meses del diagnóstico.
- **Edad:** Cantidad de años del paciente al momento del diagnóstico
- **Sexo:** Condición orgánica que distingue a las mujeres y hombres.
- **Lugar de procedencia:** Localidad donde reside oficialmente el paciente (Lima, otros)
- **Diabetes Mellitus tipo 2:** Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la hiperglicemia presente antes del diagnóstico de CCR.
- **Índice de Masa Corporal:** Indicador que se calcula con el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros, con el fin de categorizar dicha relación, donde obesidad es IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$
- **Otras Neoplasias:** Otras Neoplasias malignas que pueden coexistir con el diagnóstico.
- **Tiempo de enfermedad:** Tiempo en meses transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la primera atención especializada.
- **Tiempo de espera para el diagnóstico:** Periodo de tiempo en días transcurrido entre la fecha de la primera atención especializada hasta la fecha de diagnóstico definitivo.
- **Tiempo de espera para inicio del tratamiento:** Tiempo en días transcurrido desde la fecha del diagnóstico definitivo hasta la fecha del inicio de tratamiento.
- **Antígeno Carcinoembrionario:** Marcador tumoral presentado durante el diagnóstico, riesgo:  $>5\text{ng/ml}$ , no riesgo  $<5\text{ng/ml}$ .
- **Consumo de tabaco:** Antecedente del consumo de tabaco, de más de 10 cigarros al día.

- **Tipo de tratamiento:** Intervención multidisciplinaria frente al diagnóstico de cáncer colorrectal según estadiaje.
- **Estadío clínico:** Clasificación de la Enfermedad según la invasión del tumor primario, ganglios, y metástasis.
- **Grado histológico:** donde riesgo es de alto grado (poco o no diferenciado), no riesgo es de bajo grado (bien o moderadamente diferenciado)
- **Localización del tumor primario:** Ubicación anatómica del tumor primario.
- **Mutación del gen KRAS:** Cambio en la secuencia de nucleótidos u organización de nucleótidos u organización del ADN en el gen de estudio.

## CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

---

### 3.1 HIPOTESIS GENERAL:

Los factores a estudiar están asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 –2020.

### 3.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS:

- 2.3.2.1. Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico inicial presentan niveles más elevados de antígeno carcinoembrionario que los pacientes sin metástasis.
- 2.3.2.2. El grado histológico pobremente y no diferenciado está asociado con el desarrollo de metástasis al diagnóstico inicial en pacientes con cáncer colorrectal.
- 2.3.2.3. La ubicación del tumor primario está asociada al desarrollo de metástasis al diagnóstico en pacientes con cáncer colorrectal.
- 2.3.2.4. Existe asociación entre la obesidad y el CCR con metástasis al diagnóstico inicial.
- 2.3.2.5. El tiempo de espera para el diagnóstico definitivo e inicio del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal es menor al encontrado en otros estudios.

### 3.3. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN:

Variable dependiente: Cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.

Variables independientes: Edad, sexo, diabetes mellitus, otra neoplasia, lugar de procedencia, índice de masa corporal, consumo de tabaco, Tiempo de enfermedad, Tiempo de espera al diagnóstico, tiempo de espera para el inicio del tratamiento, CEA, Estadío clínico, grado de diferenciación, Tipo de manejo, localización del tumor

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:**

Es un estudio observacional, analítico, de corte transversal y retrospectivo.

Observacional puesto que no hay intervención por parte del investigador en los fenómenos a estudiar, sin manipular las variables. Analítico ya que busca asociación de la variable dependiente con las variables independientes. Transversal porque el presente estudio se realiza en un periodo de tiempo determinado.

De proyección retrospectivo puesto que la información fue recolectada posterior a la planeación, observando el efecto de la variable Independiente en el pasado.

### **4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA:**

#### **POBLACIÓN:**

La población del presente estudio está conformada por los pacientes adultos con diagnóstico de Cáncer colorrectal del servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central en el periodo 2016 - 2020.

#### **MUESTRA:**

No se calculó un tamaño muestral puesto que se estudió el total de la población, considerando así a aquellos pacientes que tengan las historias clínicas completas, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión y los objetivos del presente estudio. Sin embargo, se calculó la potencia estadística, según un antecedente, como proporción esperada en la población 1 tenemos 0.50 y como proporción esperada en la población 2 tenemos 0.13, con un nivel de confianza al 95%, resultando una potencia estadística de 80% con 60 pacientes.



$P_1$ : FRECUENCIA CON EL FACTOR	0.50
$P_2$ : FRECUENCIA SIN EL FACTOR	0.13
NIVEL DE CONFIANZA	0.95
PODER ESTADÍSTICO	0.80
$n'$ : TAMAÑO DE MUESTRA SIN CORRECCIÓN	24
$n$ : TAMAÑO DE MUESTRA CON CORRECCIÓN DE YATES	30
TAMAÑO MUESTRA EXPUESTOS	30
TAMAÑO DE MUESTRA NO EXPUESTOS	30
TAMAÑO MUESTRA TOTAL	60

Fuente: Camacho-Sandoval J., "Tamaño de Muestra en Estudios Clínicos", Acta Médica Costarricense (AMC), Vol. 50 (1), 2008

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de cáncer colorrectal del servicio de oncohematología del hospital Militar Central, que cuenten con el reporte positivo de anatomía patológica para el diagnóstico de Cáncer colorrectal.
- Pacientes mujeres y varones.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con historias clínicas incompletas, sin los datos de las variables a estudiar.
- Pacientes diagnosticados en otra institución.

## 4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VER ANEXO N°9

#### **4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Para la elaboración del presente trabajo, los datos fueron recopilados de las historias clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de Cáncer colorrectal del servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central en el periodo 2016 - 2020, para lo cual se usará una ficha de recolección de datos que incluirá datos sociodemográficos como la edad, sexo; además de las características de la enfermedad. Además, la información recolectada guarda la confidencialidad del paciente.

#### **4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos obtenidos de la ficha de recolección de datos fueron tabulados en el programa de Microsoft Excel, para posteriormente ser analizados en el programa SPSSv25, para ello se aplicaron los modelos lineales generalizados, y la asociación de la variable dependiente con la independiente se realizó a través de la prueba de Poisson con estimación robusta, con un intervalo de confianza del 95%, de esta manera se generó el análisis bivariado y multivariado, y con ello se realizaron las tablas correspondientes.

#### **4.6. ASPECTOS ÉTICOS:**

Para la realización del presente trabajo se solicitó el permiso institucional al área de investigación del Hospital Militar Central, así como del comité de ética de dicha institución, antes de realizar la recolección de datos encontrados en las historias clínicas.

Además, de contar con la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma.

Los resultados del estudio serán manejados de manera confidencial y con total discreción, siendo usados únicamente con fines académicos sin perjudicar a los participantes del estudio.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. RESULTADOS

En la tabla 1 observamos su distribución, así el 60.3 % fue de sexo masculino. La media de la edad fue de 70.5 años, con una edad mínima y máxima de 36 y 100 años, respectivamente. Con respecto a las comorbilidades, el 23.08% tenía diabetes mellitus tipo 2 antes del diagnóstico, el 50 % presentó sobrepeso y un 26.92 % tuvo obesidad (IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>) obteniendo una media del IMC de 27.2 Kg/m<sup>2</sup>; además, el 15.38% presentó otra neoplasia. Los síntomas al ingreso más comunes fueron cambio en el hábito evacuatorio (60.3%), dolor abdominal (53.8%) y astenia (51.3%). Según la localización anatómica del tumor primario, el 47.4% se localizó en el sigmoides, el 17.9 % en ciego y un 16.7 % en colon ascendente.

Respecto al grado de diferenciación el 55.13% fue moderadamente diferenciado y el 26.92 % bien diferenciado. El 38.96 % se encontró durante el diagnóstico en el estadio clínico IV, un 37.66 % en estadio III y el 18.18 en estadio II. El 26.92% presentó metástasis hepática, el 5.13% a nivel peritoneal y el 1.28% pulmonar, resultando que el 33.33% tuvo una metástasis a distancia sincrónica, mientras que 5.13% presentó metástasis en 2 órganos. Respecto al tipo de tratamiento, se encontró que el 56.41 % recibió tratamiento combinado (cirugía más quimioterapia adyuvante). La media del tiempo de espera para el diagnóstico definitivo y del tiempo de espera para el inicio del tratamiento fue de 9.97 y 12.81 días respectivamente. El antígeno carcinoembrionario >5 ng/ml al diagnóstico se presentó en el 61.5%.

TABLA 1. Características generales de los pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central en el periodo 2016 - 2020.

VARIABLE	Cáncer colorrectal con metástasis sincrónica		Cáncer colorrectal sin metástasis sincrónica		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
SEXO	Femenino	13	43.3%	18	37.50%
	Masculino	17	56.67%	30	62.50%
EDAD	36 - 66	9	30%	17	35.4%
	67 - 75	11	36%	16	33.3%
	76 - 100	10	33.3%	15	31.3%

<b>PROCEDENCIA</b>	Lima	20	66.7%	38	79.17%
	Otra	10	33.3%	10	20.83%
<b>IMC</b>	obeso	8	26.7%	13	27.08%
	No obeso	22	73.3%	35	72.92%
<b>CONSUMO DE TABACO</b>	SÍ	3	10%	6	12.50%
	NO	27	90%	42	87.50%
<b>DIABETES MELLITUS</b>	SÍ	5	16.7%	13	27.08%
	NO	25	83.3%	35	72.92%
<b>OTRA NEOPLASIA</b>	SÍ	5	16.7%	7	14.6%
	NO	25	83.3%	41	85.4%
<b>CAMBIO EVACUATORIO</b>	SÍ	16	53.3%	31	64.6%
	NO	14	46.7%	17	35.4%
<b>DOLOR ABDOMINAL</b>	SÍ	14	46.7%	28	58.3%
	NO	16	53.3	20	41.7%
<b>ASTENIA</b>	SÍ	13	43.3%	27	56.25%
	NO	17	56.7%	21	43.75%
<b>HEMATOQUEZIA</b>	SÍ	13	43.3%	20	41.7%
	NO	17	56.7%	28	58.3%
<b>BAJA DE PESO</b>	SÍ	13	43.3%	18	37.5%
	NO	17	56.7%	30	62.5%
<b>UBICACIÓN</b>	Izquierdo	21	70%	26	54.17%
	Derecho	9	30%	22	45.83%
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>	Bien D.	4	13.3%	17	35.4%
	Mod. D	16	53.3%	27	56.3%
	Poco D.	9	30.1%	4	8.3%
	No D.	1	3.3%	0	0%
<b>CEA</b>	> 5 ng/ml	26	86.7%	22	45.8%
	< 5 ng/ml	4	13.3%	26	54.2%
<b>KRAS</b>	Mutado	2	6.7%	2	4.2%
	No mutado	10	33.3%	12	25%
	No	18	60%	34	70.8%
<b>TIPO DE TRATAMIENTO</b>	Qx + QT adyuvante	16	53.3%	28	58.3%
	NeoQT + Qx + QT adyuvante	2	6.7%	1	2.1%
	Solo cirugía	5	16.6%	15	31.2%
	Solo QT	4	13.3%	2	4.2%
	Observación	3	10%	2	4.2%

FUENTE: INICIB/ HOSPITAL MILITAR CENTRAL.

En relación a las variables estudiadas las que tuvieron asociación estadísticamente significativa con el cáncer colorrectal metastásico son el antígeno carcinoembrionario preoperatorio >5 ng/ml y el grado de diferenciación, esto se observa en la tabla 2.

TABLA 2. RP crudo Y RP ajustado de factores asociados a cáncer colorrectal metastásico.

<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>		<b>P valor</b>	<b>RP crudo (IC95%)</b>	<b>P valor</b>	<b>RP ajustado (IC95%)</b>
<b>CEA</b>	> 5 ng/ml	0.004	4.063 (1.573 - 10.491)	0.006	3,738 (1,460– 9,570)
	< 5 ng/ml		1		1
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>	Alto G.	0.001	2.286 (1.398 -3.737)	0.029	1.867 (1.065 –3.276)
	Bajo G.		1		1
<b>UBICACIÓN</b>	Derecho	0.184	0.650 (0.344 - 1.227)	0.153	0.632 (0,336 - 1,187)
	Izquierdo		1		1
<b>IMC</b>	Obeso	0.968	0.987 (0.523 – 1.864)	0,767	0,917 (0,519 - 1,623)
	No obeso		1		1
<b>Otra neoplasia</b>	SÍ	0.800	1.100 (0.526 - 2.299)	0,635	1,244 (,504 - 3,072)
	NO		1		1
<b>EDAD</b>	76 - 100	0.691	1.156 (0.566 – 2.359)	0,610	0,831 (0.408 – 1.692)
	67 - 75	0.647	1.177 (0.586 – 2.363)	0,699	0,876 (0.450 – 1.708)
	36 - 66		1		1
<b>SEXO</b>	masculino	0.606	0.863 (0.492 – 1.513)	0,874	1,042 (,630- 1,722)
	femenino		1		1

FUENTE: INICIB/ HOSPITAL MILITAR CENTRAL.

## 5.2. DISCUSIÓN:

El cáncer colorrectal es el tumor más común del tubo digestivo, y si bien la tasa de curación y reseccabilidad es elevada, es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo en incidencia y la segunda causa de muerte, por lo que es importante un diagnóstico precoz y correcto manejo<sup>27</sup>.

Este estudio retrospectivo, presenta como objetivo general determinar los factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 – 2020, y según ello presentamos los resultados.

Se encuentra que la media del tiempo de espera para el diagnóstico definitivo, es de 9.9 días, tomando el resultado de anatomía patológica para dicho diagnóstico, y el 94.88 % de pacientes es diagnosticado en menos de 30 días; con respecto al tiempo de espera para el inicio de tratamiento este tiene una media de 12.8 días, y el 98.72% de pacientes inicia el manejo en menos de 60 días, estos resultados son aún más satisfactorios que los encontrados en el estudio de Seminario<sup>21</sup>, quien usó la base de datos de registro de cáncer del seguro social de Salud, el cual cubre el 30% de la población peruana, en donde el 75.9% de pacientes con CCR fue diagnosticado en menos de 30 días y solo un 24.1% tuvo un tiempo de inicio de tratamiento menor a 60 días. La importancia del diagnóstico oportuno, radica en disminuir las probabilidades de CCR en estadíos avanzados, y de esta manera mejora la respuesta del paciente al manejo<sup>28</sup>.

Dentro de las características sociodemográficas encontradas, un gran porcentaje (60.3%) son del sexo masculino, lo cual se evidencia tanto en el grupo de pacientes con metástasis a distancia durante el diagnóstico como con los pacientes sin metástasis, dicho hallazgo también se evidencia en la literatura<sup>27</sup>, puesto que la incidencia de cáncer colorrectal aumenta en hombres, 1.5 veces más, durante los 55- 74 años, esto puede explicarse por la mayor exposición a factores de riesgo tales como la dieta, hábitos nocivos, ocupaciones; además, dicha predominancia del sexo masculino en el cáncer colorrectal se debe a la alta prevalencia de grasa visceral, por otro lado, el estrógeno endógeno y los anticonceptivos orales, podrían tener efectos protectores contra la carcinogénesis colorrectal en mujeres<sup>27,29,30,31</sup>

Con respecto a la variable grado Histológico, la cual fue dividida en bajo grado (bien a moderadamente diferenciado) y alto grado (pobrementemente y no diferenciado), existe diferencia significativa en ambos grupos  $p=0.029$ , y el análisis multivariado indica asociación entre el alto grado y el cáncer colorrectal metastásico  $RP= 1.867$ ,  $IC95\%: 1.065 - 3.276$ ), demostrando así que presenta asociación a CCR metastásico, este resultado coincide con diversos estudios<sup>30,31,32</sup> como el de Luo<sup>5</sup> et al en Estados Unidos, donde se evidencia asociación entre el grado histológico 3 y 4 con un  $RP= 2,10$  ( $IC95\%: 1,96-2,25$ ),  $P < 0.001$  y  $RP= 1.92$  ( $IC95\%: 1.75 - 2.12$ ),  $p < 0.001$  respectivamente. Esto debido a que el alto grado histológico, es decir el pobrementemente diferenciado y el indiferenciado presenta mayor porcentaje de atipia celular, mayor pleomorfismo además de un elevado índice de mitosis, incrementando las posibilidades de progresión de la enfermedad<sup>33</sup>.

El antígeno carcinoembrionario  $>5$  ng/ml al diagnóstico, en el análisis multivariado presentó un  $RPa = 3.738$  ( $IC95\%: 1.460 - 9.570$ ),  $p=0.006$ , que sugiere que los pacientes con cáncer con CEA elevado presentan asociación a CCR metastásico, este resultado respaldado por el estudio de Shuayb<sup>3</sup> et al. Realizado en Bangladesh, donde los pacientes con CEA  $> 100$  ng/ml tuvieron un mal pronóstico en CCR metastásico, presentando un  $HRa 2.963$  ( $IC95\%: 1.25 - 7.01$ ),  $p= 0.013$ , así diferentes estudios<sup>5, 34, 35,36</sup> indican que el CEA elevado es un factor independiente asociado al CCR metastásico. Esto debido a que el antígeno carcinoembrionario es una glucoproteína que se encuentra en el endodermo primitivo, y que es un factor relacionado a la extensión tumoral a través de la pared del colon, por lo que el CEA en sangre debe ser monitoreado de cerca, lo cual beneficiaría al paciente<sup>37, 38</sup>.

Con respecto a la variable consumo de tabaco, no se encuentra diferencia significativa en ambos grupos ( $p=0.737$ ), lo cual podría deberse a las costumbres de la población estudiada la cual difiere con las de otras latitudes, al registro errado de las historias clínicas, o la cantidad insuficiente de pacientes, por lo que no entró al análisis multivariado.

Mucho se estudió sobre el efecto que el sobrepeso/obesidad genera en las neoplasias malignas, y específicamente al CCR, esto debido a las dietas ricas en carnes rojas, carnes procesadas, menor cantidad de fibra; además de ello, la obesidad genera poca actividad física, afectando el medio hormonal (insulina, mediadores de inflamación, estrógenos) y factores de crecimiento que generan mutaciones oncogénicas, estimulando así la proliferación celular, y finalmente la generación de células malignas<sup>31,39</sup>.

Sin embargo, en el escenario de metástasis la información no es del todo clara<sup>2</sup>. En este estudio la variable obesidad no presenta diferencia significativa  $p= 0.968$  ni asociación con el cáncer colorrectal metastásico en el análisis bivariado  $RP = 0.987$  (IC= 0.523 – 1.864), este hallazgo coincide con el de Lima<sup>12</sup>, donde se observa que de manera general la supervivencia fue peor en pacientes con una metástasis a distancia con bajo peso ( $p < 0,05$ ), esto puede deberse a que los pacientes con un IMC bajo presenten una baja de peso significativa, lo cual indica mayor agresividad del tumor. Debemos tener en cuenta que en este estudio usamos el IMC para determinar la presencia o no de obesidad, el cual no es un indicador completo, puesto que no tiene en cuenta la distribución de la grasa corporal, por lo que no se estratifica de manera correcta la obesidad, de este modo, algunos pacientes con sobrepeso con una distribución anormal de la grasa corporal podrían tener mal pronóstico y no ser considerado

Según la ubicación del tumor primario, al realizar el análisis no se encuentra diferencia estadística para ambos grupos ( $p= 0.184$ ) y no existe asociación de la ubicación del tumor con el CCR metastásico  $RP= 0.650$  (IC 95%: 0.344 - 1.227). No obstante, el cáncer colorrectal es heterogéneo, existen diferencias entre el colon y recto con respecto al riesgo carcinogénico, la diseminación metastásica, las manifestaciones clínicas, la distribución de la flora intestinal<sup>37</sup>. Incluso, diferentes estudios<sup>14,17,40,41</sup> sugieren que el lado del tumor es un factor pronóstico del cáncer colorrectal metastásico, puesto que presentan diferente origen embriológico, siendo el lado derecho de peor pronóstico, esto debido a que los tumores del lado derecho presentan histología mucinosa, mayor frecuencia de inestabilidad microsatelital y mutaciones BRAF causando así una menor



respuesta frente a la quimioterapia. En el estudio de Buisman<sup>14</sup> et al, en Estados Unidos se evidenció que la recurrencia fue significativamente mayor en pacientes con tumor primario del lado derecho (HR=1,35, IC 95 %: 1,04–1,77, p = 0,03). Los resultados obtenidos en el presente estudio pueden deberse a que, si bien la ubicación del tumor primario es un factor determinante para la recurrencia, esta no guarda relación con la metástasis que está presente al debut de la enfermedad<sup>14</sup>.

Como se sabe, el 80% de adenomas se generan por mutaciones en el gen APC, y cuando este pierde su función, genes como Kras, p53, DCC mutan. Kras se encuentra en el 30 – 50% de pacientes con CCR, esta proteína permite la transducción de señales de diferenciación y crecimiento celular, teniendo un papel importante en la generación del carcinoma. Según la literatura<sup>14, 39</sup>, BRAF se asocia con diseminación metastásica multifocal, lo cual empeora el pronóstico del paciente.

En el presente estudio, lamentablemente, el 66.7% de la población total no contaba con el examen necesario para evidenciar dicha mutación, por lo que no se pudo evaluar la asociación entre mutación y CCR metastásico.

Los factores asociados al CCR metastásico al diagnóstico encontrados en el presente estudio pueden ser de ayuda para la detección precoz y el adecuado manejo mejorando así la supervivencia.

Finalmente, el presente estudio presenta ciertas limitaciones, tales como el tamaño de la población estudiada, las propias de un estudio retrospectivo, no contar con el estudio genético de la mayoría de pacientes, además de continuar usando el IMC para determinar la obesidad.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1. CONCLUSIONES**

El antígeno carcinoembrionario >5 ng/ml al diagnóstico demostró asociación estadísticamente significativa, puesto que aumenta 3,738 veces la probabilidad de presentar CCR metastásico al diagnóstico.

El grado histológico pobremente y no diferenciado demostró asociación estadísticamente significativa, puesto que aumenta 1.867 veces la probabilidad de presentar CCR metastásico al diagnóstico.

La ubicación del tumor primario no resultó ser un factor asociado estadísticamente significativo para el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.

La obesidad no resultó ser un factor asociado estadísticamente significativo para cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.

El tiempo de espera para el diagnóstico definitivo y el tiempo de espera para el inicio del tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal tuvo una media de 9.9 días y 12.8 días respectivamente.

### **6.2. RECOMENDACIONES**

Se recomienda a estudios posteriores estimar el riesgo relativo en un estudio prospectivo de tipo cohorte, con una muestra de estudio más grande.

Se recomienda brindar atención nutricional a los pacientes con cáncer colorrectal y familiares de los mismos, promoviendo así la importancia del estilo de vida y el bienestar del paciente.

Contar con exámenes determinantes para el diagnóstico, pronóstico, estadiaje y manejo del cáncer colorrectal, puesto que esta patología representa una causa importante de mortalidad en el país.

Se recomienda informar a la población sobre el CCR, obteniendo así un diagnóstico en estadios tempranos.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. 2020. iarc.fr. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. Diagnostico [Internet]. 2020 [citado 17 de enero de 2022]; 59(2):77–85. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/221>.
3. Shuayb M, Mehedi M, Hoque M, Mushtaq Q, Begum R, Reza MS. Survival and prognostic association in stage IV colorectal cancer patients treated with chemotherapy in Bangladesh. *Jpn J Clin Oncol*. 1 de abril de 2021; 51(4):552-559. Doi: 10.1093/jjco/hyaa228.
4. MINSA. Plan Nacional de cuidados integrales del cáncer (2020 – 2024) [Internet]. 2021. [citado 10 de enero de 2022]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5341.pdf>.
5. Luo T, Wang Y, Shan X, Bai Y, Huang C, Li G, et al. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting distant metastases in patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1):30. Doi: 10.1186/s12957-021-02140-6.
6. Alcalde-Rabanal J, Lazo-Gonzales O, Macías N, Contreras-Ochoa C, Espinosa-Henao O. Sistema de salud en el Perú. *Revista Internacional de Salud Materno Fetal* [Internet]. 2019 [citado 21 de enero de 2022]; 4(3):8–18. Disponible en: <http://ojs.revistamaternofetal.com/index.php/RISMF/article/view/108>.
7. Peralta R., Gallegos R., Ángel M., Tasayco M., Torres M., & Hurtado A. Situación de enfermería en Perú: una mirada en pre pandemia. *Revista*

Científica De Enfermería [Internet].2021 [citado 20 de enero de 2022]; 10 (3), 73-86. Disponible en: <https://revista.cep.org.pe/index.php/RECIEN/article/view/109/108>.

8. Sanguinetti J, Lotero J, Piscocoya A & Fuenzalida R. Colorectal cancer screening: a South American perspective. Revista de Gastroenterología Del Perú [Internet]. 2020; 40(3):238–45. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292020000300238&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292020000300238&lng=es).
9. Vivas MV. Cáncer de colon, factores de riesgo y complicaciones estudio en un el Hospital de Especialidades. Rev Cient SALOWI [Internet]. 2021 [citado 27 de enero de 2022]; 5(3):4–16. Disponible en: <http://www.salowi.com/index.php/salowi/article/view/8>.
10. Reif de Paula T, Simon H, Profeta da Luz M, Keller D. Right sided colorectal cancer increases with age and screening should be tailored to reflect this: a national cancer database study. Tech Coloproctol. Enero de 2021; 25(1):81–9. Doi: 10.1007/s10151-020-02329-z.
11. Camacho L. Antígeno carcinoembrionario pre tratamiento como factor pronóstico de enfermedad avanzada y comportamiento biológico en cáncer de colon y recto. [Tesis para optar el grado de cirujano oncólogo] Universidad Veracruzana- Veracruz. 2020. Disponible en: <https://cdigital.uv.mx/handle/1944/50403>.
12. Lima M, Soriano JL, Castillo AE, Fleites V, Morales D, González M, et al. Índice de masa corporal como pronóstico de supervivencia global en pacientes con cáncer colorectal metastásico. Rev Cub Oncol [Internet]. 2020 [citado 17 febrero 2022]; 18(2). Disponible en: <http://www.revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/34>.

13. Ichikawa N, Kamiyama T, Yokoo H, Homma S, Maeda Y, Shinohara T, et al. Quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepática sincrónica. *Mol Clin Oncol*. Abril de 2020; 12 (4): 374-383. Doi: 10.3892/mco.2020.1992.
14. Buisman FE, Galjart B, Buettner S, Groot Koerkamp B, Grünhagen DJ, Verhoef C. Primary tumor location and the prognosis of patients after local treatment of colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. Marzo de 2020; 22(3):351-357. Doi: 10.1016/j.hpb.2019.10.003.
15. Bhullar DS, Barriuso J, Mullamitha S, Saunders MP, O'Dwyer ST, Aziz O. Biomarker concordance between primary colorectal cancer and its metastases. *EBioMedicine*. Febrero de 2019; 40:363-374. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.050.
16. Huang D, Sun W, Zhou Y, Li P, Chen F, Chen et al. Mutations of key driver genes in colorectal cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. Marzo de 2018; 37(1):173-187. Doi: 10.1007/s10555-017-9726-5.
17. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population- based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 15 de enero de 2018; 18(1):78. DOI: 10.1186/s12885-017-3925-x.
18. Klaver C, van Huijgevoort N, Buck van A, Wolthuis A, Tanis P, van der Bilt J, et al. Locally Advanced Colorectal Cancer: True Peritoneal Tumor Penetration is Associated with Peritoneal Metastases. *Ann Surg Oncol*. Enero de 2018; 25(1):212-220. Doi: 10.1245/s10434-017-6037-6.
19. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high-risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 11 de Julio de 2017; 8(28):46565-46579. DOI:

10.18632/oncotarget.15425.

20. Borga G., Martínez B. y Maldonado J. Frecuencia mutacional kras-nras en cáncer de colon metastásico/recaída implicaciones en la supervivencia. *Revista Venezolana de Oncología*, [Internet]. 2017 [citado 17 febrero 2022]; 29(1): 15-21. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375649739003/html/>.
21. Seminario Y. Características del proceso de atención del paciente con cáncer prioritario en el Seguro Social en el Perú 2009–2018. [Tesis para optar el grado de médico cirujano] Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo-Chiclayo. 2019. Disponible en: [https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UPRG\\_3139a667ad602df1380055286f2dc49d](https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UPRG_3139a667ad602df1380055286f2dc49d).
22. Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. Enero de 2011 [citado el 10 de febrero de 2022]; 103(1): 29-35. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082011000100006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082011000100006&lng=es).
23. Recio-Boiles A, Cagir B. *Colon Cancer*. StatPearls Publishing. [Internet] 24 de enero de 2022. [citado el 20 de febrero de 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>.
24. INEN. Guía de práctica Clínica de Cáncer de Cólon. [Internet]. 2013 [citado el 11 de febrero de 2022]. Disponible en: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas\\_tecnicas/2013/08072014\\_GU%C3%8DAS\\_DE\\_PR%C3%81CTICA\\_CL%C3%8DNICA\\_DE\\_C%C3%81NCER\\_DE\\_COLON.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_COLON.pdf).
25. Álvarez B, Mirabal JC, Naranjo Y, Valdés V. Sobrevida en adultos mayores con cáncer colorrectal: una revisión bibliográfica. *AMC* [Internet].

Febrero de 2021 [citado el 10 de abril de 2022]; 25(1): e7097. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552021000100015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552021000100015&lng=es).

26. NICE guideline. Colorectal cancer. [Internet]. Enero de 2020. [citado el 8 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485>.

27. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 6 de Mayo de 2017; 67(3):177-193. doi: 10.3322/caac.21395.

28. Topping M, Murchie P, Hamilton W, Vedsted P, Esteve M, Laurrup M, et al. Evidence of advanced stage colorectal cancer with longer diagnostic intervals: a pooled analysis of seven primary care cohorts comprising 11 720 patients in five countries. *Br J Cancer*. 5 de setiembre de 2017; 117(6):888-897. DOI: 10.1038/bjc.2017.236.

29. Lora L. Caracterización del cáncer colorrectal en pacientes atendidos en la E.S.E. Hospital Universitario del Caribe durante el periodo 2015- 2019 [Proyecto final para optar el grado de cirujano general] Universidad de Cartagena. 2020. Disponible en: <https://repositorio.unicartagena.edu.co/bitstream/handle/11227/11663/INFORME%20FINAL%20-%20LEONARDO%20LORA%20-%20CIRUGIA%20GENERAL%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

30. Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser ED, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, et al. ¿Son el cáncer de colon y recto dos entidades tumorales diferentes? Una propuesta para abandonar el término cáncer colorrectal. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(9). Doi:[10.3390/ijms19092577](https://doi.org/10.3390/ijms19092577)

31. Deng J, Zhou S, Wang Z, Huang G, Zeng J, Li X. Comparación del pronóstico y la metástasis en los ganglios linfáticos en el carcinoma rectal y de colon en estadio T1: un estudio retrospectivo. *Int J Gen Med.* 5 de abril de 2022; 15:3651-3662. doi: 10.2147/IJGM.S354120.
32. Li X, Jansen L, Chang-Claude J, Hoffmeister M y Brenner H. Riesgo de cáncer colorrectal asociado con el exceso de peso de por vida. *JAMA Oncol.* 2022; 8(5):730–737. doi:10.1001/jamaoncol.2022.0064.
33. Rigamonti A, Feuerhake F, Donadon M, Locati M, y Marchesi F. Factores pronósticos histopatológicos e inmunológicos en las metástasis hepáticas colorrectales. *Cánceres (Basilea).* 3 de marzo de 2021; 13 (5): 1075. doi: 10.3390/cánceres13051075.
34. Borga G, Martínez B y Maldonado J. ADENOCARCINOMA DE COLON METASTÁSICO. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO. *Revista Venezolana de Oncología.* 2019; 31(3).
35. Huang Y, Zhao M, Yin J, Lu T, Yang X, Yuan G et al. Pulmonary metastasis in newly diagnosed colon-rectal cancer: a population-based nomogram study. *Int J Colorectal Dis.* 2019; 34: 867–878. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03270-w>.
36. Ubink I, Van Eden W, Snaebjornsson P, Kok N, Kuik J, Van Grevenstein W, et al. Histopathological and molecular classification of colorectal cancer and corresponding peritoneal metastases. *British Journal of Surgery.* Enero de 2018; 105(2): 204–211, DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.10788>
37. Cai D, Huang Z, Yu H, Wang X, Bai LL, Tang G, et al. Valor pronóstico del antígeno carcinoembrionario preoperatorio/tamaño del tumor en el cáncer de recto. *Mundial J Gastroenterol.* 7 de septiembre de 2019; 25 (33): 4945-4958. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4945.



38. Bai Z, Wang J, Wang T, Li Y, Zhao X, Wu G, et al. Clinicopathologic parameters associated with postoperative complications and risk factors for tumor recurrence and mortality after tumor resection of patients with colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2017; 20(2): 176 – 192. doi:10.1007/s12094-017-1708-0
39. Vanegas D, Ramírez L, Limas L, Pedraza A y Monroy A. Revisión: Factores asociados al cáncer colorrectal. *Revista médica Risaralda* [Internet]. junio de 2020 [citado el 30 de abril de 2022]; 26(1): 68-77. DOI: <https://doi.org/10.22517/25395203.23111> .
40. Huang S, Lin CC, Teng H, Lin HH, Chang S, Lan Y, et al. Un estudio del mundo real a largo plazo y a gran escala en Taiwán: eficacia de la terapia dirigida en el cáncer colorrectal en estadio IV. *Frente Oncol*. 17 de marzo de 2022; 12: 808808. doi: 10.3389/fonc.2022.808808.
41. He WZ, Liao FX, Jiang C, et al. Primary tumor location as a predictive factor for first-line bevacizumab effectiveness in metastatic colorectal cancer patients. *J Cancer*. 2017;8:388-394.

## **ANEXOS**

## ANEXO 1: ACTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Manuel Huamán Guerrero

### ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS

Los miembros que firman la presente acta en relación al Proyecto de Tesis **“FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO 2016 - 2020”**, que presenta la Srta. Gabriela Pilar Orco Campero para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, declaran que el referido proyecto cumple con los requisitos correspondientes, tanto en forma como en fondo; indicando que se proceda con la ejecución del mismo.

En fe de lo cual firman los siguientes docentes:

Medico Oncólogo  
Robert Malpartida Palomino  
ASESOR DE TESIS



Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
DIRECTOR DEL CURSO-TALLER

Lima, 16 de Junio de 2022

## ANEXO 2: CARTA DE COMPROMISO DEL ASESOR DE TESIS.



### UNIVERSIDAD RICARDO PALMA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

Manuel Huamán Guerrero

---

Instituto de Investigaciones de Ciencias Biomédicas

Oficina de Grados y Títulos

Formamos seres para una cultura de paz

### Carta de Compromiso del Asesor de Tesis

Por el presente acepto el compromiso para desempeñarme como asesor de Tesis del estudiante de Medicina Humana, Srta. Gabriela Pilar Orco Campero, de acuerdo a los siguientes principios:

1. Seguir los lineamientos y objetivos establecidos en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana, sobre el proyecto de tesis.
2. Respetar los lineamientos y políticas establecidos por la Facultad de Medicina Humana y el INICIB, así como al Jurado de Tesis, designado por ellos.
3. Propiciar el respeto entre el estudiante, Director de Tesis Asesores y Jurado de Tesis.
4. Considerar seis meses como tiempo máximo para concluir en su totalidad la tesis, motivando al estudiante a finalizar y sustentar oportunamente.
5. Cumplir los principios éticos que corresponden a un proyecto de investigación científica y con la tesis.
6. Guiar, supervisar y ayudar en el desarrollo del proyecto de tesis, brindando asesoramiento para superar los puntos críticos o no claros.
7. Revisar el trabajo escrito final del estudiante y que cumplan con la metodología establecida.
8. Asesorar al estudiante para la presentación de la defensa de la tesis (sustentación) ante el Jurado Examinador.
9. Atender de manera cordial y respetuosa a los alumnos.

Atentamente,

---

**Dr. Robert Malpartida Palomino**

Lima, 15 de octubre de 2021

**ANEXO 3: CARTA DE APROBACIÓN DEL CAMBIO DE TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS.**



Oficio Electrónico N°064-2022-INICIB-D

Lima, 20 de junio de 2022

Señorita  
**GABRIELA PILAR ORCO CAMPERO**  
Presente. -

**ASUNTO: Aprobación del cambio de Título - Proyecto de Tesis**

De mi consideración:

Me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que el Título del Proyecto de Tesis **"FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO 2016 – 2020"**, presentado ante el Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas para optar el Título Profesional de Médico Cirujano ha sido revisado y aprobado.

Por lo tanto, queda usted expedita con la finalidad de que prosiga con la ejecución del mismo, teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos.

Sin otro particular,

Atentamente.

**Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas PhD, MSc, MD.**  
**Director del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas.**  
**Director del VIII Curso Taller de Titulación por Tesis.**  
**Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.**

**ANEXO 4: CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS, FIRMADO POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA “MANUEL HUAMÁN GUERRERO”**

COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION  
FACULTAD DE MEDICINA “MANUEL HUAMAN GUERRERO”  
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA



**CONSTANCIA**

El Presidente del Comité de Etica de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma deja constancia de que el proyecto de investigación :

**Título: “FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO 2016 – 2020”.**

Investigadora:

**GABRIELA PILAR ORCO CAMPERO**

Código del Comité: **PG 188 - 2021**

Ha sido revisado y evaluado por los miembros del Comité que presido, concluyendo que le corresponde la categoría REVISIÓN EXPEDITA por un periodo de 1 año.

Exhortamos al investigador (a) la publicación del trabajo de tesis concluido para colaborar con desarrollo científico del país.

Lima, 14 de Diciembre del 2021

Dra. Sonia Indacochea Cáceda  
Presidente del Comité de Etica de Investigación

## ANEXO 5: ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS.



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas  
Unidad de Grados y Títulos  
FORMAMOS SERES HUMANOS PARA UNA CULTURA DE PAZ

### ACTA DE APROBACIÓN DEL BORRADOR DE TESIS

Los abajo firmantes, director, asesor y miembros del Jurado de la Tesis titulada "FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO 2016 - 2020", que presenta la Señorita GABRIELA PILAR ORCO CAMPERO para optar el Título Profesional de Médica Cirujana, dejan constancia de haber revisado el borrador de tesis correspondiente, declarando que este se halla conforme, reuniendo los requisitos en lo que respecta a la forma y al fondo.

Por lo tanto, consideramos que el borrador de tesis se halla expedito para la impresión, de acuerdo a lo señalado en el Reglamento de Grados y Títulos, y ha sido revisado con el software Turnitin, quedando atentos a la citación que fija día, hora y lugar, para la sustentación correspondiente.

En fe de lo cual firman los miembros del Jurado de Tesis:

Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas  
PRESIDENTE

Mg. Mónica J. Calderón Anticona  
MIEMBRO

Mg. José M. Vela Ruiz  
MIEMBRO

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas  
Director de Tesis

MC. Robert Malpartida Palomino  
Asesor de Tesis

Lima, 06 de Junio de 2022

## ANEXO 6: REPORTE DE ORIGINALIDAD DEL TURNITIN.

### FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO 2016 - 2020

#### INFORME DE ORIGINALIDAD



#### FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://marketing.oncosalud.pe">marketing.oncosalud.pe</a> Fuente de Internet	8%
2	<a href="http://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	3%
3	<a href="http://revistaamc.sld.cu">revistaamc.sld.cu</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="http://zagan.unizar.es">zagan.unizar.es</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://www.studocu.com">www.studocu.com</a> Fuente de Internet	1%

Excluir citas      Activo

Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias      < 1%



## ANEXO 7: CERTIFICADO DE ASISTENCIA AL VIII CURSO TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

MANUEL HUAMÁN GUERRERO

### VIII CURSO TALLER PARA LA TITULACION POR TESIS MODALIDAD VIRTUAL

### CERTIFICADO

Por el presente se deja constancia que la Srta.

**GABRIELA PILAR ORCO CAMPERO**

Ha cumplido con los requisitos del CURSO-TALLER para la Titulación por Tesis Modalidad Virtual durante los meses de setiembre, octubre, noviembre, diciembre 2021 y enero 2022, con la finalidad de desarrollar el proyecto de Tesis, así como la culminación del mismo, siendo el título de la tesis:

**“FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN EL SERVICIO DE ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DURANTE EL PERIODO 2016 – 2020”.**

Por lo tanto, se extiende el presente certificado con valor curricular y valido por 06 conferencias académicas para la sustentación de tesis respectiva de acuerdo a artículo 14° de Reglamento vigente de Grados y Títulos de Facultad de Medicina Humana aprobado mediante Acuerdo de Consejo Universitario N°2583-2018.

Lima, 20 de junio de 2022

DR. JHONY DE LA CRUZ VARGAS  
Director del Curso Taller de Tesis



Dr. Oscar Emilio Martínez Lozano  
Decano (e)

## ANEXO 8: MATRÍZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	MÉTODO	TECNICAS Y PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN
<p>¿Cuáles son los factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 - 2020?</p>	<p><b>General:</b> Determinar los factores asociados a cáncer colorrectal metastásico en pacientes del servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 - 2020.</p> <p><b>Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar la asociación de los niveles de antígeno carcinoembrionario con el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.</li> <li>- Determinar la asociación entre el grado histológico con el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.</li> <li>- Identificar la asociación entre la ubicación del tumor primario con la presencia de metástasis al diagnóstico en pacientes con cáncer colorrectal.</li> <li>- Determinar la asociación entre la obesidad y el cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico.</li> <li>- Conocer el tiempo de espera para el diagnóstico definitivo e inicio del tratamiento en los pacientes con cáncer colorrectal.</li> </ul>	<p><b>General:</b> Los factores a estudiar están asociados a cáncer colorrectal metastásico en el servicio de oncohematología del Hospital Militar Central durante el periodo 2016 – 2020.</p> <p><b>Específicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico al diagnóstico inicial presentan niveles más elevados de antígeno carcinoembrionario que los pacientes sin metástasis.</li> <li>- El grado histológico pobremente y no diferenciado está asociado con el desarrollo de metástasis al diagnóstico inicial en pacientes con cáncer colorrectal</li> <li>- La ubicación del tumor primario está asociada al desarrollo de metástasis al diagnóstico en pacientes con cáncer colorrectal.</li> <li>- Existe asociación entre la obesidad y el CCR con metástasis al diagnóstico inicial.</li> <li>- El tiempo de espera para el diagnóstico definitivo e inicio del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal es menor al encontrado en otros estudios.</li> </ul>	<p><b>Variable dependiente:</b> CCR metastásico</p> <p><b>Variables independientes:</b></p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Lugar de procedencia</p> <p>Diabetes mellitus.</p> <p>Localización del tumor.</p> <p>Tiempo de enfermedad.</p> <p>Tiempo de espera al diagnóstico.</p> <p>Tiempo de espera al inicio del tratamiento.</p> <p>CEA</p> <p>Estadío clínico</p> <p>Tipo de manejo</p> <p>Consumo de tabaco</p> <p>IMC</p> <p>Grado Histológico</p>	<p>De acuerdo al enfoque se realizará un estudio analítico ya que vamos a asociar los factores de riesgo con el cáncer colorrectal, en relación a la proyección, es de proyección retrospectiva, puesto que se revisarán datos del pasado; observacional, ya que no presentará intervención ni manipulación de variables.</p>	<p>Para la elaboración del presente trabajo, los datos fueron recopilados de historias clínicas para lo cual se usó una ficha de recolección de datos. Los datos recolectados fueron exportados al programa de Excel y posteriormente al programa SPSSv25 para poder realizar las tablas y gráficos correspondientes</p>

## ANEXO 9: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable, Relación y naturaleza	Escala de medición	Categoría o Unidad de medida
Edad	Años biológicos indicados en la historia clínica	Independiente, Cuantitativa	Razón discreta	AÑOS
Sexo	Genero indicado en la historia clínica.	Independiente, Cualitativa	Nominal, dicotómica	0: FEMENINO 1: MASCULINO
Zona de procedencia	Localidad de donde proviene, que indica la historia clínica.	Independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = OTROS 1= LIMA
Diabetes Mellitus 2	Antecedente patológico indicado en la historia clínica	Independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ
Índice de masa corporal (IMC)	IMC > o igual a 30 indica riesgo. IMC < 30 no riesgo.	Independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO OBESO 1= OBESO
Otras Neoplasias	Presencia de otra neoplasia maligna en otra localización que coexistente con el diagnóstico inicial o con respecto a la condición del estudio.	Independiente, cualitativas	Nominal, Dicotómica	0 = NO 1= OTRA NEOPLASIA
Tiempo de enfermedad	Periodo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la primera atención especializada indicado en la historia.	Independiente, cuantitativa.	Razón	MESES
Dolor abdominal	Síntoma consignado en la historia clínica	independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ
Cambios en el hábito evacuatorio	Síntoma consignado en la historia clínica	independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ
Hematoquezia	Pérdida de sangre evidenciada en heces, por el paciente y/o familiar consignado en la historia.	independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ
Pérdida de peso	Pérdida de peso de al menos 10 % del peso habitual, indicado en la historia clínica.	independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ
Astenia	Falta de vitalidad aun en el reposo, consignada en la historia clínica.	independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ

Tiempo de espera para el diagnóstico	Periodo transcurrido desde la primera atención especializada hasta el día del diagnóstico definitivo, evidenciado en la historia clínica.	independiente, cuantitativa	Razón continua	DÍAS
Tiempo de espera para el tratamiento	Periodo transcurrido desde la fecha de diagnóstico definitivo hasta la fecha del inicio de tratamiento	independiente cuantitativa	Razón continua	DÍAS
Consumo de tabaco	Antecedente del consumo de tabaco consignado en la historia clínica	Independiente, cualitativa	Nominal, dicotómica	0 = NO 1 = SÍ
TIPO DE TRATAMIENTO	Intervención quirúrgica y/o oncológica frente al diagnóstico de cáncer colorrectal indicado en la historia clínica.	independiente, cualitativa	Nominal, politómica	0= CIRUGÍA + QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE 1= NEOADYUVANCIA + CIRUGÍA + ADYUVANCIA. 2= SOLO CIRUGÍA 3=SOLO QUIMIOTERAPIA 4= OBSERVACIÓN
CEA	Valor del marcador carcinoembrionario consignado en la historia clínica.	independiente, cuantitativa	Razón continua	0 <5 NG/ML 1 >5 NG/ML
Estadío clínico	Estadaje del cáncer colorrectal al diagnóstico	independiente, cualitativa	Ordinal politómica	0= I 1= II 2= III 3= IV
Localización del tumor primario	Ubicación del tumor según los resultados de la colonoscopia, intervención quirúrgica y/o TEM/RMN abdomino-pélvica.	independiente cualitativa	Nominal dicotómica	0= IZQUIERDO 1=DERECHO
Grado Histológico	Indica la similitud de forma y función que guardan las células neoplásicas con las sanas.	Independiente, cualitativa	Ordinal Dicotómica	0 = BAJO GRADO 1= ALTO GRADO
Mutación del gen KRAS	Alteración en la secuencia de nucleótidos en el gen KRAS indicado en la historia clínica	Independiente, cualitativa	Nominal politómica	0 = NO SE REALIZÓ 1= KRAS NO MUTADO 2 = KRAS MUTADO
Metástasis al diagnóstico	Propagación de las células cancerígenas a otro órgano evidenciado durante el diagnóstico.	Dependiente, cualitativa	Nominal dicotómica	0= NO 1= SÍ

## ANEXO 10: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### FICHA:

- PACIENTE: edad al dx: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_ peso: \_\_\_\_\_ talla: \_\_\_\_\_  
Lugar de procedencia: \_\_\_\_\_
- COMORBILIDADES:  
- HTA \_\_\_\_\_ - DM2 \_\_\_\_\_ - Otra \_\_\_\_\_ - otra neoplasia \_\_\_\_\_ - No \_\_\_\_\_
- CUADRO CLÍNICO: TE: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_  
- Dolor abdominal  - cambio de hábito evacuatorio  - baja de peso   
(cuantificado \_\_\_\_\_ no cuantificado \_\_\_\_\_) - hematoquezia  - otro \_\_\_\_\_  
- Fumador: Sí  No
- COLONOSCOPIA: Fecha y hora: \_\_\_\_\_  
- % de estenosis: \_\_\_\_\_ - ubicación de lesión: \_\_\_\_\_
- ANATOMÍA PATOLÓGICA: Fecha y hora: \_\_\_\_\_  
- Adenocarcinoma  - Otro: \_\_\_\_\_ - Grado de diferenciación: \_\_\_\_\_
- TOMOGRAFÍA: \_\_\_\_\_ Fecha y hora: \_\_\_\_\_  
- Estadiaje: T \_\_\_ N \_\_\_ M \_\_\_ Estadio clínico: \_\_\_\_\_  
- Metástasis al dx: \_\_\_\_\_.
- EXÁMENES:  
- CEA \_\_\_\_\_ -  
- KRAS: \_\_\_\_\_  
- Inestabilidad microsatelital: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_
- CIRUGÍA: \_\_\_\_\_ Fecha de realización: \_\_\_\_\_
- QUIMIOTERAPIA: Fecha de inicio: \_\_\_\_\_  
Neoadyuvante  Adyuvante  Ambas