

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Cirugía Oncológica



**“UTILIDAD DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)
COMO PREDICTOR DE SOBREVIDA EN PACIENTES
OPERADOS POR CÁNCER COLORRECTAL, HOSPITAL
NACIONAL CARLOS A. SEGUÍN ESCOBEDO, 2017-2026”**

**Proyecto de Investigación
presentada por:**

**M.C. Manrique Allazo,
Gladys Rosario**

**Para optar el Título de
Segunda Especialidad en:
Cirugía Oncológica**

Asesor:

**M.C. Martínez San Martín,
Juan Augusto**

**Arequipa - Perú
2021**

RESUMEN

El presente estudio busca establecer la utilidad del antígeno carcinoembrionario (CEA) como predictor de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal, Hospital Nacional Carlos A. Seguí Escobedo, 2017-2026.

Se revisarán las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en los que se contará con seguimiento por un periodo mínimo de 5 años, para determinar si los valores de CEA pueden predecir la sobrevida y/o mortalidad a 5 años en ese grupo de pacientes.

Se realizará análisis de datos con pruebas de sobrevida mediante método de Kaplan-Meier, con comparación entre grupos independientes mediante análisis de Mantel-Haenszel; la asociación de los niveles de CEA con la sobrevida se analizará con análisis de regresión proporcional de Cox.

Los resultados del presente estudio contribuirán a establecer la utilidad de una determinación laboratorial de CEA al momento de diagnóstico del cáncer colorrectal para predecir la sobrevida.

PALABRAS CLAVE: cáncer colorrectal, antígeno carcinoembrionario, sobrevida.

ABSTRACT

The present study seeks to establish the utility of the carcinoembryonic antigen (CEA) as a predictor of survival in patients operated on for colorectal cancer, Carlos A. Seguí Escobedo National Hospital, 2017-2026.

The medical records of patients with a diagnosis of colorectal cancer in which there will be follow-up for a minimum period of 5 years will be reviewed to determine if CEA values can predict 5-year survival and / or mortality in that group of patients.

Data analysis will be performed with survival tests using the Kaplan-Meier method, with comparison between independent groups using the Mantel-Haenszel analysis; the association of CEA levels with survival will be analyzed with Cox proportional regression analysis.

The results of the present study will contribute to establish the utility of a laboratory determination of CEA at the time of diagnosis of colorectal cancer to predict survival.

KEY WORDS: colorectal cancer, carcinoembryonic antigen, survival.

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iii
ÍNDICE	iv
I. INTRODUCCION	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO.....	2
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1. Enunciado del Problema	2
1.2. Descripción del Problema.....	2
• Operacionalización de Variables.....	2
1.3. Justificación del problema	4
2. MARCO CONCEPTUAL.....	6
2.1. Cáncer de colon	6
2.1.1. Concepto.....	6
2.1.2. Etiología y factores de riesgo	6
2.1.3. Bases moleculares.....	7
2.1.4. Presentación clínica, diagnóstico y estadiaje	10
2.1.5. Tratamiento	14
B. Tratamiento del cáncer de recto localizado y localmente avanzado.....	17
C. Tratamiento de la enfermedad avanzada (estadío IV)	17
2.2. Antígeno carcinoembrionario.....	19
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	22
A nivel local	22
A nivel nacional	22
A nivel internacional	26
4. Objetivos.	30
4.1. General	30
4.2. Específicos.....	30
5. HIPÓTESIS.	30
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	31
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	31
Materiales:.....	31

2.	Campo de verificación.....	31
	Criterios de selección:	32
♦	Criterios de Exclusión.....	32
3.	Estrategia de Recolección de datos.....	33
3.2.	Recursos	33
3.3.	Validación de los instrumentos.....	34
3.4.	Criterios para manejo de resultados.....	34
b)	Plan de Clasificación:	34
c)	Plan de Codificación:.....	34
d)	Plan de Recuento.....	34
e)	Plan de análisis	34
IV.	Cronograma de Trabajo	36
V.	Bibliografía Básica.....	37
VI.	Anexos	42

I. INTRODUCCION

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las entidades neoplásicas más importantes y afecta tanto a países desarrollados como subdesarrollados, ocupando el primer lugar en morbilidad por cáncer a nivel mundial, con un estimado de un millón de casos nuevos y medio millón de muertes anualmente (1, 2). Ocupa el tercer y segundo lugar en cáncer más común en varones y mujeres, respectivamente, y se considera una enfermedad del adulto mayor, con un 85-90% de casos diagnosticados después de los 55 años; no obstante, puede afectar a toda la población, y en las últimas décadas la prevalencia de en adolescentes y adultos jóvenes ha ido en aumento (3, 4).

Como parte del manejo de pacientes con CCR, unas dos terceras partes se someterán a cirugía de intención curativa; sin embargo, durante el seguimiento, 30 a 50% de los pacientes desarrollan recurrencia de la enfermedad, con más del 90% dentro de los primeros cinco años de cirugía (5). En el Perú, cada año alrededor de dos mil personas son diagnosticadas de cáncer de colon y recto, de las cuales más de la mitad fallece (6).

El antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico es un marcador tumoral de determinación frecuente en el seguimiento del cáncer colorrectal. Su fácil determinación y bajo costo la convierten en una herramienta útil para el estudio de casos (7).

Por tal motivo, el presente estudio busca determinar la utilidad de los niveles de CEA en la predicción de sobrevida en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal, para recomendar su determinación como medida pronóstica al momento del diagnóstico de una patología neoplásica frecuente y ayudar a dirigir el manejo y tratamiento.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del Problema

¿Cuál es la utilidad del antígeno carcinoembrionario (CEA) como predictor de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal, Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE), en el periodo 2017-2026?

1.2. Descripción del Problema

- **Área del conocimiento**
 - Área general: Ciencias de la Salud
 - Área específica: Medicina Humana
 - Especialidad: Cirugía oncológica
 - Línea: Cáncer colorrectal

- **Operacionalización de Variables**

Variable	Indicador	Subindicador
Variable dependiente		
Mortalidad por cáncer colorrectal	Casos fallecidos en el periodo de seguimiento	Fallecido / No fallecido
Variable independiente:		

Niveles de CEA	Determinación laboratorio al momento del diagnóstico	> 5 ng/ml ≤ 5 ng/ml
Variables intervinientes		
Edad	Fecha de nacimiento	Años
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino / Femenino
Comorbilidades	Otras patologías	Diabetes, enfermedad coronaria, insuficiencia renal, otras
Tipo de neoplasia	Diagnóstico histopatológico	Adenocarcinoma, carcinoma, sarcoma, linfoma primario
Localización de neoplasia	Ubicación anatómica	Colon derecho, colon izquierdo, colon transversal, recto
Estadio clínico	Valoración NNCC	Estadio I-IV
Tratamiento adyuvante	Otros tratamientos	Quimioterapia, inmunoterapia, Radioterapia
Tiempo de supervivencia	Fecha de fallecimiento o fin de seguimiento menos Fecha de operación	Meses

- **Interrogantes básicas**

1. ¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026?
2. ¿Cuáles son los valores de la determinación del antígeno

carcinoembrionario (CEA) como predictor de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026?

3. ¿Cuál es el tiempo de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026?
4. ¿Cuál es la capacidad de la determinación del CEA al momento del diagnóstico, para predecir la sobrevida a los 5 años de pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026?

- **Tipo de investigación:** Se trata de un estudio documental.
- **Nivel de investigación:** es un estudio observacional, retrospectivo y consecutivo.

1.3. Justificación del problema

- **Originalidad:** No se han realizado estudios similares acerca de la capacidad pronóstico de la determinación de un marcador tumoral como el CEA en la sobrevida a los 5 años de pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE.
- **Relevancia científica:** Se identificará la relación del CEA como marcador laboratorial del cáncer como predictor de mortalidad y/o sobrevida de pacientes con una patología neoplásica

frecuente en nuestro medio.

- **Relevancia práctica:** Permitirá establecer una prueba laboratorial para ayudar a orientar el manejo de pacientes con una neoplasia frecuente.
- **Relevancia social:** Se beneficiará a un grupo creciente de la población afectados por una patología neoplásica.
- **Contemporaneidad:** El cáncer colorrectal es una patología de presentación creciente, por lo que las herramientas clínicas y laboratoriales que orienten el tratamiento y manejo son de permanente interés.
- **Factibilidad:** Por su diseño retrospectivo y prospectivo en el que se cuenta con historias clínicas completas y estudios laboratoriales completos.
- **Motivación personal:** Por la posibilidad de desarrollar un proyecto de investigación en la especialidad de cirugía oncológica en una patología neoplásica relevante.
- **Políticas de investigación:** Se cumple la exigencia de la Universidad para la obtención del título de segunda especialidad.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Cáncer de colon

2.1.1. Concepto.

“El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más prevalentes en los países occidentales. En nuestro país representa entre la segunda y tercera causa más frecuente de cáncer en hombres y mujeres detrás del cáncer de pulmón y de mama, respectivamente” (4).

“La incidencia del CCR varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años, y existen numerosos factores dietéticos, del estilo de vida y hereditarios implicados en el desarrollo de CCR” (8).

2.1.2. Etiología y factores de riesgo

“Casi todos los cánceres colónicos surgen de pólipos adenomatosos. Ya se definieron los pasos genéticos del pólipo a la displasia, al carcinoma *in situ* o cáncer invasor, incluida la mutación puntual en el protooncogén *K-ras*, la hipometilación del DNA que conduce a una expresión génica más intensa, pérdida alélica del gen *APC* (un supresor tumoral), pérdida alélica en el gen *DCC* (eliminado en el cáncer de colon) en el cromosoma 18 y pérdida y mutación de *p53* en el cromosoma 17” (9). “El cáncer de colon hereditario sin poliposis se produce por mutaciones en los genes para reparación de discrepancia de DNA, el gen *hMSH2* en el cromosoma 2 y el gen *hMLH1* en el cromosoma 3. Las mutaciones conducen al cáncer de colon y otros cánceres” (9).

“El diagnóstico requiere tres o más familiares con cáncer de colon,

uno de los cuales debe ser familiar en primer grado; uno o más casos diagnosticados antes de los 50 años, y afectación de al menos dos generaciones” (10). “También participan los factores ambientales, lo que incluye la exposición a radiación terapéutica; el tabaquismo, aumento de la prevalencia en países desarrollados, áreas urbanas, grupos socioeconómicos altos, incremento del riesgo en pacientes con hipercolesterolemia, arteriopatía coronaria, correlación del riesgo con bajo contenido de fibra en la dieta, dietas ricas en grasas animales aunque el efecto directo de la dieta aún no se ha demostrado” (11); “el riesgo disminuye con el consumo de complementos de calcio y dietético y tal vez, con la ingestión de ácido acetilsalicílico” (9).

“El riesgo se incrementa en familiares en primer grado de los pacientes; las familias con mayor prevalencia de cáncer, así como en las mujeres con antecedente de cáncer mamario o ginecológico y los individuos con síndromes de poliposis familiar, antecedente de colitis ulcerativa o colitis de Crohn con más de 10 años de evolución, antecedente de ureterosigmoidostomía de más de 15 años de evolución, los tumores en pacientes con antecedentes familiares importantes de neoplasias malignas a menudo se sitúan en la parte derecha del colon y muchas veces se presentan antes de los 50 años” (12).

2.1.3. Bases moleculares.

“La lesión precursora del CCR es el pólipo, el cual se trata de una protuberancia del epitelio intestinal. Estos son generalmente asintomáticos y menos de un 5% generará la presencia de sangre oculta en heces. Sin embargo, la práctica totalidad de los CCR están precedidos por el desarrollo

de un pólipo y se ha establecido un modelo molecular conocido como modelo de progresión de epitelio normal-adenoma-carcinoma (también denominado *Vogelgram*) que describe con claridad las distintas alteraciones genéticas y aberraciones cromosómicas, así como los cambios en el nivel de expresión génica y metilación que preceden a la progresión a través de las distintas etapas sucesivas que llevan a la formación de un CCR” (12).

En este modelo, el primer evento molecular iniciador de la proliferación del epitelio colónico es la pérdida somática de la funcionalidad del gen supresor tumoral *APC* (que originará la transformación del epitelio normal en hiperplásico), seguida de hipometilación generalizada del genoma (generando la transición de hiperplasia a adenoma) e hipermetilación de regiones promotoras de genes específicos (tales como los genes *MLH1* o *MGMT*), así como de mutaciones en el oncogén *KRAS* (evento significativo en adenomas avanzados) y en el gen supresor *TP53* (que confirma la progresión a carcinoma), el cual es un paso esencial para transitar a etapas más avanzadas de la carcinogénesis (13), como se muestra en la Figura 1.

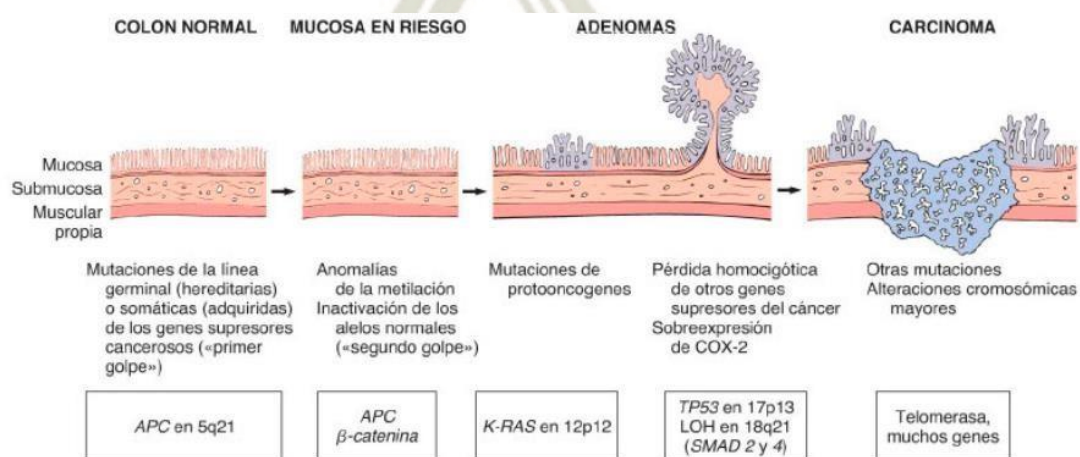


Figura 1. Cambios morfológicos y moleculares en la secuencia adenoma-carcinoma

Autor: Syngal S. y colaboradores, 2015 (13).

“Por otro lado, las alteraciones cromosómicas secundarias al establecimiento de inestabilidad genómica como la pérdida del 18q o del 17p son también esenciales, así como cambios de expresión en genes relacionados con la inflamación como es la ciclooxigenasa 2 (COX-2)” (15).

“Los avances en biología molecular han permitido clasificar el CCR en al menos tres subtipos y poner de relieve que existen diferencias entre éstos asociadas al pronóstico, así como una respuesta diferencial a las distintas terapias disponibles” (14), estos son:

- 1) “Inestabilidad cromosómica, que incluye a los tumores con cariotipos aneuploides caracterizados por pérdidas y ganancias cromosómicas múltiples y que representan aproximadamente el 85% de los CCR” (14)
- 2) “Mutadores (o hipermutadores), que incluyen a tumores con cariotipos estables y diploides, pero con acumulación de miles de mutaciones puntuales tanto en regiones codificantes como intrónicas, correspondiendo a tumores con alta inestabilidad de microsatélites y que representan el 15% del total. Estos tumores son generalmente insensibles al 5-fluorouracilo (5-FU) y posiblemente más sensibles al irinotecán” (14), y
- 3) “Metiladores, que incluye tumores con abundancia de hipermetilación en regiones de islas CpG y que se estiman son el 20%” (14).

Estos grupos no son mutuamente excluyentes, ya que existe cierto solapamiento entre estos subtipos, fundamentalmente entre los mutadores y los metiladores.

2.1.4. Presentación clínica, diagnóstico y estadiaje

La presentación clínica depende de la localización del tumor primario. Así los tumores distales pueden cursar con la presencia de heces melénicas (tumores proximales), siendo más frecuentes la hematoquecia y rectorragia en los tumores colónicos distales y rectales. Por tanto, la presencia de anemia microcítica hipocrómica obliga a descartar la presencia de neoplasia intestinal mediante colonoscopia, aunque no todos los CCR presentan sangrado. Asimismo, los tumores con hemorragia crónica suelen asociar astenia, palpitations e incluso angina cardíaca. Otras manifestaciones clásicas son los cambios en el ritmo intestinal y del calibre de las deposiciones. La presencia de dolor abdominal está asociada a tumores primarios más avanzados con componente obstructivo o signos de perforación, y el dolor pélvico o tenesmo a los tumores rectales.

“Para establecer un diagnóstico inicial y ubicar el tumor primario, la colonoscopia es la técnica de referencia. En el caso de tumores distales y rectales que generan obstrucción intestinal, la inspección del colon distal al tumor primario es habitualmente imposible, por lo que impide el diagnóstico de pólipos o tumores sincrónicos, lo cual es una circunstancia frecuente y que obliga a repetir la colonoscopia en los primeros 3-6 meses tras la resección quirúrgica del tumor primario” (15).

El estadiaje completo requiere la obtención de una TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste, que permite descartar la presencia de lesiones metastásicas en el hígado, pulmón (lo cual es especialmente relevante en los tumores rectales, que tienen capacidad de diseminación al pulmón a través del drenaje linfático retroperitoneal y del drenaje venoso a través de la vena

hemorroidal inferior y vena cava inferior), peritoneo y localizaciones ganglionares retroperitoneales. La PET es una herramienta diagnóstica de alta sensibilidad para la detección de localizaciones metastásicas a distancia que puede tener un papel en los tumores que son candidatos a resección quirúrgica del tumor primario; sin embargo, su papel con respecto a la TC no está determinado, siendo esta la prueba estándar en la actualidad.

Los estudios de laboratorio incluyendo hemograma, bioquímica básica y función hepática son esenciales como complemento en el estadiaje. La determinación del marcador tumoral sérico CEA (antígeno carcinoembrionario) es esencial para el seguimiento, la evaluación de posibles recurrencias y la respuesta al tratamiento. No obstante, la elevación del marcador tumoral de forma aislada no es diagnóstica y obliga a la consecución de estudios adicionales.

“El estadiaje final se establece siguiendo el sistema TNM, dejando obsoletas a las clasificaciones de Dukes o la modificada de Astler-Coller, que no deben de utilizarse en la actualidad, la clasificación TNM (Figura 2) asigna estadios para cada uno de los parámetros evaluados: T para el grado de invasión del tumor primario, N para la presencia, número y localización de los ganglios linfáticos afectos y M para la presencia de metástasis a distancia” (16). “Las lesiones superficiales sin invasión de ganglios linfáticos y que no penetran completamente la submucosa (T1) o la *muscularis propria* (T2) se designan como estadio I (T1-2N0M0); los tumores que penetran más allá de la *muscularis* pero que no asocian afectación de los ganglios linfáticos se definen como estadio II (T3-T4N0M0); la afectación de los ganglios linfáticos implica la designación del estadio III (T1-4N1-2M0) y, asimismo, la presencia

de metástasis a distancia en pulmón, hígado, peritoneo, ganglios a distancia o hueso confirman el diagnóstico de estadio IV” (16) (Figura 3).

Figura 2. Criterios TNM para el estadiaje de cáncer colorrectal
Autor: American Joint Committee on Cancer. Bone, 2017 (16).

DEFINITIONS OF AJCC TNM

Definition of Primary Tumor (T)

T Category	T Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intramucosal carcinoma; invasion of the lamina propria or extension into but not through the muscularis mucosae)
Tis(LAMN)	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm confined by the muscularis propria. Acellular mucin or mucinous epithelium may invade into the muscularis propria. T1 and T2 are not applicable to LAMN. Acellular mucin or mucinous epithelium that extends into the subserosa or serosa should be classified as T3 or T4a, respectively.
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or the mesoappendix
T4	Tumor invades the visceral peritoneum, including the acellular mucin or mucinous epithelium involving the serosa of the appendix or mesoappendix, and/or directly invades adjacent organs or structures
T4a	Tumor invades through the visceral peritoneum, including the acellular mucin or mucinous epithelium involving the serosa of the appendix or serosa of the mesoappendix
T4b	Tumor directly invades or adheres to adjacent organs or structures

Definition of Regional Lymph Node (N)

N Category	N Criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph node measuring ≥ 0.2 mm) or any number of tumor deposits is present, and all identifiable lymph nodes are negative
N1a	One regional lymph node is positive
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the subserosa or mesentery
N2	Four or more regional lymph nodes are positive

Definition of Distant Metastasis (M)

M Category	M Criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Intraperitoneal acellular mucin, without identifiable tumor cells in the disseminated peritoneal mucinous deposits
M1b	Intraperitoneal metastasis only, including peritoneal mucinous deposits containing tumor cells
M1c	Metastasis to sites other than peritoneum

Note: For specimens containing acellular mucin without identifiable tumor cells, efforts should be made to obtain additional tissue for thorough histologic examination to evaluate for cellularity

HISTOLOGIC GRADE (G)

G	G Definition
GX	Grade cannot be assessed
G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated

AJCC PROGNOSTIC STAGE GROUPS

When T is...	And N is...	And M is...	And grade is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0		0
Tis(LAMN)	N0	M0		0
T1	N0	M0		I
T2	N0	M0		I
T3	N0	M0		IIA
T4a	N0	M0		IIB
T4b	N0	M0		IIC
T1	N1	M0		IIIA
T2	N1	M0		IIIA
T3	N1	M0		IIIB
T4	N1	M0		IIIB
Any T	N2	M0		IIIC
Any T	N0	M1a		IVA
Any T	Any N	M1b	G1	IVA
Any T	Any N	M1b	G2, G3, or GX	IVB
Any T	Any N	M1c	Any G	IVC

Tabla 3. Sistemas de clasificación por estadios del cáncer colorrectal

Autor: American Joint Committee on Cancer. Bone, 2017 (16).

2.1.5. Tratamiento

A. Tratamiento de la enfermedad localizada (estadios I – III)

“El tratamiento primario de los CCR que se encuentran localizados y en los cuales no existe evidencia de diseminación a distancia es la resección del tumor primario. Existen criterios oncológicos que detallan de forma estricta las características de la cirugía para que pueda ser considerada como óptima incluyendo la disección de un número mínimo de 12 ganglios regionales, así como la inspección detallada de la cavidad y pared abdominal y la obtención de márgenes libres de enfermedad confirmados mediante patología” (17). “Se ha demostrado que la cirugía laparoscópica no es inferior a la resección abierta de los CCR en términos de supervivencia, teniendo una tasa de

complicaciones comparable y un tiempo de recuperación inferior” (17).

“Los casos en estadio III tienen indicación absoluta de quimioterapia adyuvante debido al riesgo de recurrencia secundario a la presencia hipotética de enfermedad microscópica más allá del campo quirúrgico, la administración de quimioterapia en este contexto se basa en probabilidad estimada de recurrencia y existen distintos modelos que pueden informar al paciente de la probabilidad de recidiva, así como de supervivencia” (17).

“En la actualidad, el procedimiento estándar es completar el tratamiento con un régimen basado en el 5-FU durante un período aproximado de 6 meses, estudios clínicos aleatorizados en fase III han concluido que existe beneficio con la adición de oxaliplatino al 5-FU (esquema FOLFOX), a pesar del riesgo de desarrollar neuropatía crónica secundaria al oxaliplatino” (18). “En este contexto, se debe seguir al paciente de forma estrecha durante los ciclos sucesivos de quimioterapia (12 ciclos cada 2 semanas) para detectar la presencia neuropatía crónica y así ser capaz de modificar el régimen o discontinuar su administración en caso de aparición de los síntomas” (18).

“En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), con comorbilidades significativas y neuropatía preexistente, existe la alternativa de la administración de 5-FU solo o del agente oral equivalente llamado *capecitabina* (8 ciclos cada 3 semanas), se ha demostrado que el efecto de la capecitabina es equivalente a la administración endovenosa continua de 5-FU modulado con leucovorín, así mismo, la administración de oxaliplatino y 5-FU endovenoso de forma cronomodulada es equivalente a la combinación de capecitabina y oxaliplatino (esquema XELOX)” (18).

“Existe debate sobre la indicación de quimioterapia en estadios II de CCR, lo cual ha llevado a la realización de múltiples estudios clínicos, patológicos y de marcadores moleculares para poder definir un perfil de paciente con alto riesgo de recurrencia y que han concluido que en los tumores con infiltración del peritoneo (T4), presencia de invasión vascular, linfática o perineural, presentación de obstrucción o perforación intestinal, un número de ganglios resecaados inferior a 12 y elevación del marcador CEA previo a la cirugía se deberá discutir la administración de quimioterapia adyuvante con capecitabina o 5-FU; el uso de quimioterapia de combinación (FOLFOX o XELOX) en estadio II está actualmente muy debatido y no debe recomendarse de forma sistemática” (19).

Finalmente, en tumores con alta inestabilidad de microsátélites y estadio II, el uso de quimioterapia está desaconsejado debido a la inactividad del 5-FU en este subtipo tumoral.

“Existen guías clínicas que detallan el seguimiento posterior a la cirugía en estos pacientes y que incluyen el examen físico, análisis de laboratorio, determinación del CEA y obtención de reestadiaje con TC de manera periódica durante un total de 5 años, asimismo, es importante el seguimiento con colonoscopia de estos pacientes en el primer año tras el diagnóstico y después de forma periódica dependiendo de la presencia y abundancia de pólipos” (15).

B. Tratamiento del cáncer de recto localizado y localmente avanzado

Los tumores rectales son los situados por debajo de la línea definida por el promontorio del sacro y por debajo de la reflexión peritoneal, lo cual es equivalente al segmento de intestino delgado que va desde el ano hasta 12-15 cm del recto y que corresponde a la porción extraperitoneal (17). “El estadiaje del tumor primario rectal requiere la obtención de una ecoendoscopia o de una resonancia magnética de la pelvis para poder determinar el grado de infiltración tumoral en la pared rectal, del espacio mesorrectal, así como la presencia de ganglios linfáticos pélvicos, lo cual es esencial para informar el diagnóstico y diseñar un plan terapéutico idóneo” (17).

“Exceptuando los tumores que reciben un estadio clínico I, el resto (estadios II y III) debe tratarse con quimio radioterapia preoperatoria, se ha demostrado que el uso de radiación combinada con quimioterapia basada en el 5-FU (o capecitabina) disminuye el riesgo de recurrencia local y ganglionar y facilita la preservación del esfínter; la resección deberá incluir una disección minuciosa del mesorrecto que incluya todos los ganglios; la elección del tratamiento adyuvante dependerá del estadiaje radiológico preoperatorio, así como de los antecedentes personales, comorbilidades y otros factores clínicos y anatomopatológicos” (20).

C. Tratamiento de la enfermedad avanzada (estadío IV)

“En aquellos pacientes con presencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico el enfoque terapéutico debe centrarse en el carácter paliativo del tratamiento para la preservación de un nivel de calidad de vida

adecuado y la prolongación de supervivencia, en casos muy seleccionados se puede plantear la resección quirúrgica de las metástasis y que fundamentalmente se restringen al contexto oligometastásico, básicamente en presencia de lesiones hepáticas y pulmonares” (17).

“Por último, en la actualidad es esencial la determinación de marcadores moleculares antes de la iniciación del tratamiento, ya que determinan la estrategia de administración secuencial de líneas de quimioterapia. En concreto, la determinación del estado mutacional de *KRAS*, *NRAS* y *HRAS* es esencial para determinar si el paciente es candidato al tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el EGFR, ya que la presencia de estas mutaciones activadoras de la vía de señalización descarta su uso” (18).

“El tratamiento sistémico del CCR implica el uso de quimioterapia de combinación basada en el 5-FU administrado en infusión continua y modulado por leucovorín (o capecitabina) y que puede ir acompañado de oxaliplatino (régimen FOLFOX o XELOX) o irinotecán (CPT-11, régimen FOLFIRI). La combinación de capecitabina con irinotecán no se recomienda dado su alto nivel de toxicidad. El empleo de FOLFOX o FOLFIRI depende de la discusión entre el médico y el paciente y el perfil de efectos secundarios que se pueden tolerar, ya que ambos regímenes han demostrado eficacia similar en supervivencia y respuesta en el contexto de primera y segunda línea. Estos dos regímenes pueden combinarse con agentes biológicos (anticuerpos monoclonales) contra el VEGF (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab) y el EGFR (cetuximab y panitumumab) en aquellos casos con un genotipo silvestre del *KRAS* (21) (22). El irinotecán se puede administrar en líneas

subsiguientes como agente único o en combinación con cetuximab en casos con *KRAS* silvestre. Por último, el regorafenib se ha aprobado como tratamiento en el contexto de progresión a todos los agentes anteriores y se trata de un agente biológico con capacidad de inhibir múltiples proteínas tirosín-cinasas. En aquellos pacientes que hayan agotado todas las alternativas terapéuticas y que conserven un estado general adecuado se podrá discutir la posibilidad de participar en ensayos clínicos experimentales evaluando nuevos agentes” (17).

2.2. Antígeno carcinoembrionario

“El Antígeno Carcinoembrionario (CEA) comprende un grupo de glicoproteínas (175 - 200 kD). Su variación se debe a la diferencia en el contenido de algunos carbohidratos y aminoácidos” (17).

“Dichas proteínas son codificadas por el cromosoma 19. Fue descubierto en 1965 en extractos de carcinoma de colon. Su nombre se debe a que originalmente se creía que solo se encontraba en carcinomas gastrointestinales y en tracto digestivo fetal” (17).

“Los niveles de CEA se pueden encontrar elevados en algunas enfermedades no malignas como enfermedades hepáticas, lesiones inflamatorias, especialmente del tracto digestivo, infecciones, traumas, infartos, enfermedad vascular y del colágeno, daño renal y el fumador. Se han encontrado concentraciones elevadas también en enfermedades benignas colorrectales (17%), estómago (gastritis crónica y úlcera péptica 14%), hígado (cirrosis y hepatitis 17%) y páncreas (21%), además existen niveles elevados

de CEA en una serie de diferentes tipos de tumores entre ellos del tracto gastrointestinal, pulmón, mama, ovario y útero” (18).

“Con respecto a su uso en enfermedades malignas del tracto gastrointestinal, se han encontrado concentraciones elevadas en suero de pacientes con carcinoma colorrectal (57%), gástrico (41%), hepatocelular (45%), pancreático (45%), y biliar (59%). La sensibilidad del CEA para su uso preoperatorio en caso del carcinoma colorrectal ha demostrado ser dependiente del estadio; el CEA se va ha encontrar elevado (> 3 ng/ml) en el 10-28% de los pacientes con carcinoma estado A de Duke, 45% en estado B de Duke y 70% en pacientes con carcinoma en estado C de Duke. Otros estudios han demostrado que niveles elevados superiores a 5 ng/ml en un 26%, 32%, 38%, y 77% de pacientes con carcinoma colorrectal en estados de Duke A, B, C y D respectivamente” (17).

“El CEA es un instrumento muy adecuado para el seguimiento posoperativo de cáncer colorrectal, pero teniendo en cuenta que un 20% de dichos cánceres no producen CEA. Los niveles séricos de CEA tienen una sensibilidad entre 65 y 95% en la detección de recurrencia antes de su detección clínica. Falsos positivos suelen encontrarse en niveles menores a 10 ng/ml. La sensibilidad del CEA para detectar las recurrencias se ve muy influenciada por el lugar donde se dé la recurrencia. El CEA es más sensitivo en metástasis hepáticas y mucho menor en metástasis pulmonares. Después de la resección de un carcinoma los valores deben bajar a la normalidad en un rango de cuatro a seis semanas después de la cirugía. En pacientes a los cuales se les da seguimiento para detectar recurrencias se puede encontrar

un 16% de falsos positivos si el valor corte que se utiliza para el CEA es de 5 ng/ml, los falsos positivos van a ser menores al 1% si el valor corte que se utiliza es 15 ng/mL (18). El mejor indicador de recurrencias es un aumento gradual de las concentraciones de CEA, generalmente aumentos mayores a 12,5% por mes” (20).



3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A nivel local

No se encontraron investigaciones recientes relacionadas a cáncer colorrectal en el medio local.

A nivel nacional

3.1. Autores: Young F, Payet E, Celis J, Ruiz E, Berrospi F.

Título: Valor del antígeno carcinoembrionario pre-operatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto.

Resumen: Se realizó este estudio para investigar y determinar si existe relación entre el valor pre-operatorio de CEA y la sobrevida y si este puede ser considerado un factor pronóstico independiente en cáncer colo-rectal. Se evaluaron 122 pacientes con cáncer colo-rectal sometidos a cirugía curativa y analizamos diversas variables en forma univariada y multivariada para determinar factores pronóstico independientes. (CEA, sexo, edad, grado de diferenciación, tamaño del tumor, compromiso ganglionar y el grado de infiltración de la pared). En el análisis el compromiso ganglionar, el grado de infiltración de la pared intestinal y el valor pre-operatorio de CEA tuvieron valor pronóstico significativo. Los pacientes con CEA pre-operatorio menor a 5 ng/ml tuvieron una sobrevida significativamente mayor que aquellos con valores mayores a 5 ng/ml independientemente de los otros factores. Se concluye que la determinación pre-operatoria del Antígeno Carcinoembrionario constituye un estudio no invasivo clínicamente útil en el manejo del cáncer colo-rectal

y que el valor de éste tiene valor estadístico significativo como factor pronóstico independiente en la sobrevida de pacientes con cáncer colorrectal (28).

3.2. Autores: Cribilleros JR, Herrera T, Arroyo JL.

Título: Antígeno carcinoembrionario en la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal.

Resumen: **Objetivos:** Establecer la relación entre la concentración sérica de CEA con la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal. **Diseño:** Estudio retrospectivo, correlacional y explicativo. **Institución:** Departamento de Cirugía General, Servicio de Colon y Recto, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú. **Población:** Pacientes con resección curativa de CCR. **Métodos:** Los pacientes con resección curativa de CCR en el hospital Rebagliati, durante los años 2000-2003, tuvieron seguimiento hasta el año 2010. Se usó la diferencia de medias a través de la prueba T, para la comparación de variables cuantitativas. Se recurrió a técnicas de análisis de sobrevida a través del método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox. **Principales medidas de resultados:** Recurrencia y sobrevida de pacientes. **Resultados:** La concentración sérica elevada de antígeno carcinoembrionario en el pre y postoperatorio reveló una mayor recurrencia significativa de cáncer colorrectal ($p < 0,05$). La sobrevida en el paciente con CEA patológico fue significativamente menor que en los pacientes con CEA normal ($p < 0,05$) (20).

3.3. Autores: Ortiz LS.

Título: Características epidemiológicas, supervivencia y seguimiento de 5 años de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en periodo 2007 al 2011, hospital Essalud - Cusco.

Resumen: Es un estudio Observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo. La población de estudio estuvo conformada por 85 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal entre los años 2007 y 2011, del Hospital Nacional EsSalud Cusco a los cuales se les hizo un seguimiento hasta el año 2016, 5 años posteriores al diagnóstico. El estudio estuvo comprendido por 85 pacientes, distribuidos en 45 mujeres y 40 varones, El grupo etario con mayor predominio de cáncer colorrectal fue el comprendido entre los 71 a 80 años con 27.1%. Siendo el estadio más frecuente el estadio IVB con 34.1%. El tamaño tumoral más frecuente encontrado es el T4A con 24 (28.2%) pacientes. Del total 59 (69.4%) pacientes tuvieron afectación de más de cuatro ganglios. La mayoría de pacientes presentaron metástasis a más de dos órganos, 31 pacientes que representan el 36.5%. El recto fue el lugar que albergó la neoplasia en el 34% de los pacientes. El resultado de anatomía patológica muestra que el 91%(77) de los pacientes corresponde a Adenocarcinoma. El 53% presentaron un moderado grado de diferenciación. Los pacientes tienen una supervivencia global de 37.6% de sobrevivida a los 5 años, los pacientes con cáncer de colon tienen una supervivencia global de 30.6% de sobrevivida, los pacientes con cáncer de recto tienen una supervivencia

global de 47.2%. La supervivencia según estadío TNM, se obtuvo que el estadío I y II, tuvieron 100% de sobrevida a los 5 años, el estadío III tuvo 92.3% de sobrevida, y el estadío IV un 5.5% de sobrevida con un $p = 0.000$. Además, se obtuvo que el tamaño T1 tuvo 100% de sobrevida a los 5 años, el tamaño T2 tuvo 88.9% de sobrevida, el tamaño T3 un 56.5% de sobrevida y el tamaño T4 un 8.7% de sobrevida con un $p = 0.000$. Según ganglios afectados, se obtuvo que el N0 tuvo 100% de sobrevida a los 5 años, el N1 tuvo 87.5% de sobrevida, el N2 tuvo 11.6% de sobrevida, con un $p = 0.000$. Según tipo histológico, se obtuvo que el Adenocarcinoma tuvo 36% de sobrevida a los 5 años, el Carcinoma tuvo 20% de sobrevida, el Carcinoide y el Adenoma Velloso 100% de sobrevida, con un $p = 0.290$. Según grado de diferenciación, el grado bien diferenciado tuvo 100% de sobrevida a los 5 años, el grado moderadamente diferenciado tuvo 51.1% de sobrevida y el grado poco diferenciado un 11.4% de sobrevida con un $p = 0.000$. Según localización del tumor, se obtuvo que el ángulo hepático tuvo 0% de sobrevida a los 5 años, el colon ascendente tuvo 14.3% de sobrevida, el colon transversal 16.7% de sobrevida, el colon descendente y sigmoides tuvieron 40% de sobrevida, el recto tuvo 41.4% de sobrevida, el ciego 67% de sobrevida y la unión rectosigmoidea tuvo 71% de sobrevida con un $p = 0.19$. Según valores del antígeno carcinoembrionario preoperatorio, se obtuvo que el CEA $<5\text{ng/ml}$ tuvo un 93% de sobrevida a los 5 años, el CEA $\geq 5\text{ng/ml}$ tuvo 7.3% de sobrevida con un $p < 0.04$ y $p < 0.03$ respectivamente. La supervivencia según tratamiento quirúrgico asociado o no a quimioterapia, pacientes que solo recibieron tratamiento quirúrgico tuvo un 100% de sobrevida a los 5 años, los pacientes que

recibieron tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia tuvieron 53.7% de sobrevida a los 5 años, los pacientes en estadios avanzados que no recibieron ningún tratamiento tuvieron 5.4% de sobrevida a los 5 años, se observa una asociación estadísticamente significativa (21).

A nivel internacional

3.4. Autores: Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Soto D, Melo C, Zúñiga C.

Título: CEA preoperatorio como factor pronóstico en cáncer de colon y recto: análisis de 532 pacientes.

Resumen: El objetivo de este estudio es analizar el valor del CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en el CCR. **Pacientes y método:** Se trata de 532 pacientes (54% mujeres) con un promedio de edad de 64,5 años (extremos 21-92). Para la etapificación de los tumores se usó la clasificación de la AJCC, conocida como TNM 1997. Las curvas de sobrevida fueron estimadas según el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de sobrevida se empleó el test log-rank. Para determinar los factores pronósticos más relevantes en el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Cox. **Resultados:** El CEA preoperatorio promedio en esta serie fue 21,42 ng/ml (desviación estándar (DE)= 70,76; extremos 0,1-840) y resultó mayor de 5 ng/ml en el 38% de los casos. Globalmente considerado, hubo una fuerte asociación entre el CEA preoperatorio y el estadio ($p < 0.0001$). El seguimiento promedio de esta serie es de 49,3 meses (extremos 2-186). En el análisis multivariado

la localización (recto; $p < 0.0001$), el compromiso linfonodal ($p < 0.0001$) y el CEA preoperatorio ($p = 0.002$) se revelan como variables independientes con gran impacto en la sobrevida. Al introducir en el modelo de regresión de Cox el estadio según el TNM, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida sólo en los tumores del recto (RD=2.02; 95% IC= 1,35-3,03; $p < 0.0001$) y en los estadios III (RD=4,19; 95%IC=1,08-16,24; $p = 0.038$) y IV (RD=30,36; 95% IC=8,39-109.81; $p < 0.0001$) (22).

3.5. Autores: Ruiz AC, Jiménez FR, Lobón JA; Gómez FJ.

Título: Capacidad diagnóstica del antígeno carcinoembrionario.

Resumen: Se buscó determinar la prevalencia de procesos oncológicos del rango establecido del CEA y el coste medio que supone el estudio. Estudio retrospectivo de todos los pacientes derivados a consultas externas de Aparato Digestivo o Medicina Interna para estudio de patología tumoral en relación con un CEA entre 3 y 10ng/ml desde 2001 a 2007. Cien pacientes (60 hombres y 40 mujeres), $67,4 \pm 14,2$ años, y con nivel basal de $5,8 \pm 1,7$ ng/ml. Los síntomas/signos guía más relevantes fueron alteraciones analíticas (19, 19%). Se diagnosticaron 4 cánceres (uno gástrico, 2 de pulmón y uno de colon). En cuanto a la patología no oncológica, en 49 pacientes (49%) no se detectó ningún proceso relacionado, y en 47 (47%) se confirmaron otros diagnósticos asociados a aumento de dicho marcador. En el seguimiento ($54,3 \pm 24,6$ meses) se detectó un cáncer laríngeo, una leucemia aguda mieloide y un cáncer de

colon. El CEA basal de los pacientes con cáncer no tuvo diferencias con respecto a aquellos sin patología oncológica ($6,6 \pm 2,4$ vs. $5,8 \pm 1,7$ ng/ml; $p=0,2$). El gasto medio por paciente fue de $503,6 \pm 257,6$ €. Se concluye que existe una baja proporción (7%) de pacientes con proceso oncológico en relación con la elevación leve del CEA. Existe un gasto económico no desdeñable asociado directa e indirectamente al estudio de estos pacientes (18).

3.6. Autores: Casco CA, Barreto YM, Cañete DG, Figueredo MA, Pitta GM, Velázquez LG.

Título: Asociación entre niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y variables pronósticas del adenocarcinoma de colon.

Resumen: Estudio observacional analítico retrospectivo de corte transversal, del 2005 al 2015. Población: Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Adenocarcinoma de colon internados en los Servicios de la Primera y Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de San Lorenzo. Muestreo no probabilístico de conveniencia. Se analizaron 76 fichas con el diagnóstico de adenocarcinoma de colon. Predominio del sexo femenino en un 53%. La media de las edades fue de $58,59 \pm 14,97$. 54% de los pacientes consultaron por dolor abdominal. 54% corresponden al colon derecho. Buscando una relación entre el valor de CEA y los factores pronósticos tenidos en cuenta para el adenocarcinoma de colon se obtuvo una diferencia no significativa en todos los casos, tomando como valor

significativo una $p < 0,05$. Se concluye que los valores de CEA no se relacionan o son independientes de las variables que pueden indicar severidad en el cáncer de colon (23).



4. Objetivos.

4.1. General

Establecer la utilidad del antígeno carcinoembrionario (CEA) como predictor de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal, Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE), en el periodo 2017-2026.

4.2. Específicos

- 1) Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026.
- 2) Identificar los valores de la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA) como predictor de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026.
- 3) Conocer el tiempo de sobrevida en pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026.
- 4) Establecer la capacidad de la determinación del CEA al momento del diagnóstico, para predecir la sobrevida a los 5 años de pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE, periodo 2017-2026

5. HIPÓTESIS.

Es probable que valores elevados de CEA al momento del diagnóstico se relacionen con una menor sobrevida a 5 años en pacientes operados por cáncer colorrectal en el HNCASE.

III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica de la revisión documentaria.

Instrumentos: El instrumento que se utilizará consiste en una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

Materiales:

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas de procesamiento de textos, bases de datos y estadísticos.

2. Campo de verificación

2.1. **Ubicación espacial:** La presente investigación se realizará en el Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital Nacional Carlos A. Segúin Escobedo (HNCASE) de EsSalud, Arequipa.

2.2. **Ubicación temporal:** El estudio se realizará en forma histórica en el periodo comprendido entre los años 2017 y 2026.

2.3. **Unidades de estudio:** Historias clínicas de pacientes operados por diagnóstico de cáncer colorrectal en el Servicio de Cirugía Oncológica del HNCASE, Arequipa.

2.4. **Población:** Todas las historias clínicas de pacientes operados por diagnóstico de cáncer colorrectal en el Servicio de Cirugía Oncológica del

HNCASE, Arequipa en el periodo de estudio.

Muestra: No se realizará el cálculo de un tamaño de muestra, ya que se espera abarcar a todos los integrantes de la población. Se conformarán dos grupos de estudio: casos fallecidos, formado por pacientes fallecidos a consecuencia del cáncer colorrectal durante el periodo de seguimiento, y casos sobrevivientes, formado por pacientes en los que al final del periodo de estudio o de seguimiento de 5 años, permanezcan vivos y libres de enfermedad. Además, deberán cumplir los criterios de selección.

Criterios de selección:

- **Criterios de Inclusión**
 - Pacientes de cualquier edad
 - De ambos sexos
 - Operado por diagnóstico confirmado de cáncer colorrectal

- **Criterios de Exclusión**
 - Pacientes perdidos antes de completar el periodo de seguimiento (procedente de otras ciudades y sin seguimiento).
 - Sin resultados de la determinación de CEA al momento del diagnóstico
 - Pacientes fallecidos por causas diferentes al cáncer colorrectal
 - Historias clínicas incompletas o extraviadas.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

Se realizarán coordinaciones con la Gerencia del Hospital y la Jefatura del Servicio de Cirugía Oncológica para obtener la autorización para realizar el estudio.

Se revisarán las historias clínicas de pacientes que cumplan los criterios de selección en el periodo de estudio seleccionado. Se verificará que cumplan los criterios de selección; entre ellos se diferenciará a los pacientes en fallecidos a causa de la enfermedad (casos) y sobrevivientes al final del periodo de seguimiento (controles).

Una vez concluida la recolección de datos, éstos se organizarán en bases de datos para su posterior análisis e interpretación.

3.2. Recursos

a) Humanos

- Investigadora, asesor.

b) Materiales

- Fichas de investigación
- Material de escritorio
- Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

c) Financieros

- Autofinanciado

3.3. Validación de los instrumentos

No se requiere de validación por tratarse de una ficha de recolección de datos.

3.4. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Los datos registrados en el Anexo 1 serán luego codificados y tabulados para su análisis e interpretación.

b) Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos en cada Ficha para facilitar su uso. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2019).

c) Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contenían indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

d) Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

e) Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con medidas de tendencia central

(promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como frecuencias (absolutas y relativas); la sobrevida se determinará mediante método de Kaplan-Meier. La comparación de variables entre grupos se realizará con análisis de Mantel-Haenszel; la asociación de los niveles de CEA con la sobrevida se analizará con análisis de regresión proporcional de Cox. Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2019 con su complemento analítico y el paquete SPSSv.25.0.

f) Aspectos éticos:

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes antes del tratamiento. Los datos de los pacientes se anonimizan adecuadamente y se protegen de acuerdo con las normas nacionales. El diseño del estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo.

Es un estudio que incluye revisión de base de datos de pacientes con diagnóstico de Cáncer de colon, se adjunta Resolución de Comité de ética del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (Anexo 1).

IV. Cronograma de Trabajo

Actividades	Mayo 2020				Junio 2020				Julio 2026			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Elección del tema												
2. Revisión bibliográfica												
3. Aprobación del proyecto												
4. Ejecución												
5. Análisis e interpretación												
6. Informe final												

Fecha de inicio: 02 de mayo 2020

Fecha probable de término: 30 de julio 2026

V. Bibliografía Básica

1. Wang MJ, Ping J, Li Y, Adell G, Nodin B. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. *Sci Re*2015; 5: 106-45.
2. Myers EA, Feingold DL, Forde KA, Arnell T, Jang JH, Whelan RL. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013; 19(34): 5651-7.
3. Kansakar P, Singh Y. Changing trends of colorectal carcinoma in Nepalese young adults. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(7): 3209-12.
4. Luna-Abanto J, Rafael-Horna E, Gil-Olivares F. Cáncer colorrectal en adultos jóvenes: características clínico epidemiológicas en la población peruana. *Rev. gastroenterol. Perú*. 2017; 37(2): 137-141.
5. Scheer A, Auer R. Surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009; 22(4): 242–50.
6. Canales O, Miyagui J, Takano J, Poquioma E. Utilidad del NBI y magnificación óptica en el diagnóstico diferencial de las lesiones neoplásicas y no neoplásicas colorectales en el Perú. *ev Gastroenterol Perú*. 2010; 30(4): 277-83.
7. Chin-Hsin CH, Mon-Chau H, Cheng-Chou L, Chien-Yuh Y, Jinn-Shiun CH, Pao-Shiu H. Lead time of carcinoembryonic antigen elevation in the postoperative follow-up of colorectal cancer did not affect the survival rate after recurrence. *Int J Colorectal Dis*. 2010; 25: 567-71.

8. González E. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). [Online]. [cited 2020 Jun 01. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1>].
9. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 359(24): 2567-78.
10. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2044-58.
11. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011; 10: d6617.
12. Balaguer F, Piñol V, Castells A. Cap 41. Cáncer colorrectal. In Montoro MA, Garcia JC, editors. *Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*. 2da edición. España: Jaypo Editores S.A.; 2012. 617-626.
13. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 223-62.
14. Turner JR. Cap 17. Tubo digestivo. In Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. 9th ed. España: Elsevier Saunders; 2015. 749-820.

15. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017; 35(13): 1453-1486.
16. American Joint Committee on Cancer. Bone. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017: 471.
17. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl 5): 70-77.
18. André T, Iveson T, Labianca R, Meyerhardt JA, Souglakos I, Yoshino T. The IDEA Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer. *Curr Colorectal Cancer Re2013*; 9: 261-269.
19. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, Lonardi S, Galli F, Rulli E. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(4): 547-551.
20. Peng J, Chen W, Venook A. Long-term outcome of early-stage rectal cancer undergoing standard resection and local excision. *Clin Colorectal Cancer*. 2011; 10(1): 37-41.

21. Nitzkorski JR, Farma JM, Watson JC, Siripurapu V, Zhu F, Matteotti RS. Outcome and natural history of patients with stage IV colorectal cancer receiving chemotherapy without primary tumor resection. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(2): 379-83.
22. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(1): 29-37.
23. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29(15): 2011-19.
24. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010; 21(Suppl 5): 93-97.
25. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. *Med Princ Pract*. 2013; 22(1): 4-11.
26. Ruiz AC, Jiménez JR, Lobón JA, Gómez FJ. Capacidad diagnóstica del antígeno carcinoembrionario. *Gastroenterología y Hepatología*. 2014; 37(10): 551-557.

27. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiah M, Mahan M, Pragatheeshwar KD, Pingpank JF. C-stage in Colon Cancer: Implications of Carcinoembryonic Antigen Biomarker in Staging, Prognosis, and Management. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103(8): 689-97.
28. Young F, Payet E, Celis J, Ruiz E, Berrospi F. Valor del antígeno carcinoembrionario pre-operatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colón y recto. *Rev. gastroenterol. Perú.* 2002; 22(3): 213-220.
29. Cribilleros JR, Herrera T, Arroyo JL. Antígeno carcinoembrionario en la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal. *colorrectal. An. Fac. med.* 2014; 75(2): 137-143.
30. Ortiz LS. Características epidemiológicas, supervivencia y seguimiento de 5 años de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en periodo 2007 al 2011, hospital Essalud - Cusco. Tesis para título profesional de médico cirujano. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. 2017.
31. Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Soto D, Melo C, et al. CEA preoperatorio como factor pronóstico en cáncer de colon y recto: análisis de 532 pacientes. *Rev Chil Cir.* 2008; 60(4): 320-325.
32. Casco CA, Barreto YM, Cañete DG, Figueredo MA, Pitta GM, Velázquez LG. Asociación entre niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y variables pronósticas del adenocarcinoma de colon. *Rev. Cir. Parag.* 2018; 42(1): 14-18.

VI. Anexos

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

N° ficha: _____

Grupo de estudio: Sobrevida a los 5 años Fallecido

Valores de CEA al momento del diagnóstico: _____ ng/mL

Edad : _____ Años Sexo: Varón Mujer

Tiempo desde diagnóstico hasta cirugía: _____ meses

Comorbilidad: Diabetes insuficiencia renal desnutrición otra

Tipo de neoplasia: Adenocarcinoma Carcinoma epidermoide
linfoma sarcoma

Localización de la neoplasia: Colon derecho Colon izquierdo
Recto

Estadío clínico: I IIa IIb IIIa IIIb IIIc IVa IVb

Tratamiento adyuvante: Ninguno Quimioterapia
Radioterapia Otro

Duración del seguimiento: _____ meses

Condición al final del seguimiento: Sobrevida Recaía Fallecido
Perdido

Observaciones:
.....
.....