



Universidad Nacional  
**Federico Villarreal**

**Vicerrectorado de  
INVESTIGACIÓN**

**Facultad de Medicina “Hipólito Unanue”**

**FACTORES ASOCIADOS A LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LA  
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES CON CÁNCER  
COLORRECTAL: COHORTES RETROSPECTIVA EN UN HOSPITAL PERUANO**

Líneas de investigación: Salud pública

**Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano**

AUTOR

Sandoval Esteban, Robert Hernan

ASESOR

Dr. Alta Osorio, Victor Godofredo

JURADOS:

Dr. Cordero Pinedo, Felix Mauro

Dr. Alvizuri Escovedo Jose Maria

Mg. Muñante Ascencio, Maria Salome

Lima – Perú

2020

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a mis padres Hernan e Inilda, por confiar y creer en mí, por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

Agradezco a los docentes de la Facultad de Medicina Humana Hipólito Unanue de la Universidad Nacional Federico Villarreal, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la profesión médica, al Dr. Alta Osorio, Víctor, asesor de mi tesis, por su paciencia y su incondicional apoyo.

## **DEDICATORIA**

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre los que incluye este. Me formaron con reglas y algunas libertades que me motivaron constantemente a cumplir mis sueños

## Índice

Resumen.....	7
Abstract.....	8
I. Introducción.....	9
1.1 Descripción y formulación del problema.....	10
1.2 Antecedentes.....	11
1.3 Objetivos.....	12
1.3.1 Objetivo general.....	12
1.3.2 Objetivos específicos.....	12
1.4 Justificación.....	13
1.5 Hipótesis.....	14
II. Marco teórico.....	15
2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación.....	17
III. Método.....	17
3.1 Tipo de investigación.....	17
3.2 Ámbito temporal y espacial.....	17
3.3 Variables.....	17
3.4 Población y muestra.....	17
3.5 Instrumentos.....	18
3.6 Procedimientos.....	18
3.7 Análisis de datos.....	18
IV. Resultados.....	20
V. Discusión de los resultados.....	31
VI. Conclusiones.....	34
VII. Recomendaciones.....	36

VIII. Referencias..... 37

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas de los participantes.....	20
<b>Tabla 2.</b> Características clínicas de los participantes en estudio.....	20
<b>Tabla 3.</b> Características patológicas de los participantes en estudio.....	22
<b>Tabla 4.</b> Modelamiento de regresión para variables sociodemográficas asociadas a recurrencia.....	26
<b>Tabla 5.</b> Modelamiento de regresión para variables clínicas asociadas a recurrencia.....	26
<b>Tabla 6.</b> Modelamiento de regresión para variables patológicas asociadas a recurrencia.....	26
<b>Tabla 7.</b> Modelamiento de regresión para variables sociodemográficas asociadas a recurrencia.....	28
<b>Tabla 8.</b> Modelamiento de regresión para variables clínicas asociadas a metástasis.....	28
<b>Tabla 9.</b> Modelamiento de regresión para variables patológicas asociadas a metástasis.....	29
<b>Tabla 10.</b> Modelamiento de regresión multivariado para factores de riesgo para recurrencia y metástasis.....	30

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Marcadores tumorales en el seguimiento.....	24
<b>Figura 2.</b> Curvas de Kaplan Meier.....	25

## Resumen:

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. **Materiales y métodos:** Estudio de cohortes retrospectiva. Realizado en las instalaciones del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI). Todos los datos recolectados fueron analizados en el programa estadístico STATA v.14 a través de estadística descriptiva, modelos de regresiones univariados y multivariado para la estimación de los RR, y el análisis de supervivencia por curvas de Kaplan Meier. **Resultados:** Se incluyeron 105 participantes. Se halló que la mayoría (51,43%) correspondían al sexo femenino, tenían una edad media de 63,1 años (DE=13,74 años). En el modelo de regresión multivariado se incluyeron las variables estadísticamente significativas de los modelos univariados. Se halló que tener una edad mayor o igual a 65 años se comportaba como un factor protector (RR=0,36; IC95%: 0,15 a 0,86) para la recurrencia estadísticamente significativo, mientras que ningún factor estudiado resultó significativa en el análisis multivariado para metástasis. **Conclusiones:** El esquema FOLFOX se usó más frecuentemente como quimioterapia adyuvante, no influenciando el esquema usado sea FOLFOX, XELOX, CAPEOX u otro en la recurrencia, metástasis y sobrevida de los participantes. Solo la edad mayor o igual a 65 años resultó estar asociada a la recurrencia como factor protector en el presente estudio.

**Palabras clave:** Neoplasias colorrectales; Quimioterapia adyuvante; Recurrencia; Metástasis. (Fuente: DeCS)

## Abstract

**Objective:** To determine the factors associated with the therapeutic response to adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer at the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital. **Materials and methods:** Retrospective cohort study. Made at the facilities of the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital (HNGAI). All the data collected were analyzed in the STATA v.14 statistical program through descriptive statistics, univariate and multivariate regression models for the estimation of RR, and the Kaplan Meier curve survival analysis. **Results:** 105 participants were included. The majority (51.43%) were found to be female, with a mean age of 63.1 years (SD = 13.74 years). The statistically significant variables of the univariate models were included in the multivariate regression model. It was found that having an age greater than or equal to 65 years behaved as a protective factor (RR = 0.36; 95%CI: 0.15 to 0.86) for statistically significant recurrence, while no factor studied was significant in Multivariate analysis for metastases. **Conclusions:** The FOLFOX scheme was used more frequently as adjuvant chemotherapy, not influencing the scheme used be FOLFOX, XELOX, CAPEOX or other in the recurrence, metastasis and survival of the participants. Only age 65 or older was associated with recurrence as a protective factor in the present study.

**Keywords:** Colorectal neoplasms; Chemotherpay, adjuvant; Recurrence; Neoplasm metástasis. (Source: MeSH)

## I. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación aborda la respuesta de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal, tomando en cuenta que existen factores asociados que influyen en la respuesta, expresándose en sobrevida libre de enfermedad o recurrencia de la misma.

En el capítulo I: Problema, debido a que el cáncer colorrectal representa un problema de salud en el mundo y en el Perú, ya sea por su repercusión y frecuencia, se plantea la siguiente pregunta ¿Cuáles son los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal: cohortes retrospectiva en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen?

En el capítulo II: Marco teórico, se plantea los conceptos concernientes al trabajo de investigación, detallando las definiciones, epidemiología, fisiopatología, así como el tratamiento del cáncer colorrectal.

En el capítulo III: Método, se detalla el tipo de investigación, los instrumentos utilizados y la población de estudio, que corresponde a todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

En el capítulo IV: Resultados, se detallan los resultados del análisis descriptivo, razones de riesgo y los análisis de supervivencia, que se obtuvieron de los pacientes estudiados.

En el capítulo V: Discusión, se interpretan los resultados obtenidos y se comparan con los antecedentes descritos en el trabajo de investigación.

## **1.1 Descripción y formulación del problema**

### ***1.1.1 Descripción del problema***

El cáncer colorrectal es considerado el tercer cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (Bray, Ferlay, Soerjomataram, Siegel, Torre, y Jemal, 2018, p. 394). El tratamiento estándar por excelencia con intención curativa del cáncer colorrectal locoregional es la escisión quirúrgica completa del tumor (Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39). Se han venido reportando diversos ensayos clínicos aleatorizados que evalúan los beneficios de la quimioterapia adyuvante en los pacientes sometidos a cirugía para disminuir las probabilidades de recurrencia y prolongar la esperanza de vida de los pacientes (André et al., 2009, p. 3109; André et al., 2015, p. 4176; Kuebler et al., 2007, p. 2198; Twelves et al., 2005, p. 2696). Actualmente, el régimen quimioterapéutico más ampliamente recomendado por diversas guías de práctica clínica es el conformado por oxaliplatino, 5-fluoruracilo, y leucovorina infusional denominado comúnmente como FOLFOX; sin embargo, existen otros regímenes de quimioterapia como el FLOX o el CAPEOX en caso que no sea posible aplicar la terapia infusional (Hoehn y Smith, 2019, p. 274). Las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de quimioterapia adyuvante en pacientes en estadio III de cáncer colorrectal mientras que la utilización de quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio II de la enfermedad aún no está clara conforme a la evidencia con la que se dispone actualmente (Jalaeikhoo, et al., 2019, p. 39; Hoehn y Smith, 2019, p. 274).

Además, se han reportado diversos factores en diversos estudios que influyen en la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante tales como la edad, los marcadores tumorales previos a la intervención con intención curativa, el estadio de la enfermedad, entre otros. (Sakin et al., 2019; Jalaeikhoo, et al., 2019, p. 39; Chang, Ge, Xu, Qi, & Chen, 2018, p. 161; Sarasqueta et al., 2019, p. 735), siendo los resultados reportados heterogéneos. Es por eso que se plantea el siguiente estudio.

### **1.1.2 Formulación del problema:**

¿Cuáles son los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen?

### **1.2 Antecedentes**

Se han estudiado los factores pronósticos para la respuesta a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal resecado. Entre los estudios realizados podemos mencionar los siguientes:

En Asia, un estudio realizado en China por Chang et al. evaluó los factores pronósticos para la eficacia de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal resecado, hallando que la invasión vascular, tener un CA125 >35ug/ml, y presentar mutaciones en el gen BRAF presentaban una evolución menos favorable con respecto a la sobrevida libre de enfermedad después de una resección quirúrgica del tumor y la quimioterapia adyuvante (Chang, et al., 2018, p. 161). Así también, otro estudio realizado en Irán por Jalaeikhoo et al. donde evaluaron la efectividad de la quimioterapia adyuvante en pacientes en estadio II de cáncer colorrectal determinaron en su modelo multivariado que la clasificación T y la obstrucción como complicación primaria fueron los factores que modificaban el tiempo de sobrevida total y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes (Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39).

En Europa, un estudio realizado en España por Sarasqueta et al. evaluó los factores que influenciaban en que si el paciente recibía o no quimioterapia adyuvante, determinando que la edad era el factor que más influenciaba; mientras mayor edad poseía el paciente, menores eran sus probabilidades de recibir quimioterapia adyuvante (Sarasqueta et al., 2019, p. 735). Además otro estudio realizado en Turquía por Sakin et al. donde se evaluó la efectividad de la quimioterapia adyuvante en pacientes mayores de 70 años de edad y se obtuvo que para la

sobrevida libre de enfermedad además de la quimioterapia adyuvante, los nódulos linfáticos fueron estadísticamente significativos, mientras que para la supervivencia global la edad, el tipo histológico, el grado histológico, y la localización primaria del tumor fueron estadísticamente significativos (Sakin et al., 2019).

En el Perú, no existen estudios que evalúen los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadios de cáncer colorrectal en los cuales aún sea recomendado la cirugía como intervención primaria con intención curativa. Los estudios realizados en el Perú son más de índole epidemiológico descriptivo, enfocándose en la prevalencia, tasa de mortalidad, y tasa de años perdidos por esta patología (Salazar, Regalado-Rafael, Navarro, Montanez, Abugattas, y Vidaurre, 2013, p. 105; Hernández-Vásquez, Bendezú-Quispe, Azañedo, Huarez, y Rodríguez-Lema, 2016, p. 320).

### **1.3 Objetivos**

#### ***1.3.1 Objetivo general***

Determinar los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

#### ***1.3.2 Objetivos específicos***

- Describir las variables sociodemográficas de los participantes incluidos en el estudio.
- Describir las variables clínicas de los participantes incluidos en el estudio.
- Describir las variables patológicas de los tumores de los participantes incluidos en el estudio.
- Evaluar la metástasis a nódulos linfáticos de la patología oncológica primaria en los pacientes incluidos en el estudio.

- Evaluar el esquema de quimioterapia adyuvante empleado en los participantes incluidos en el estudio.
- Evaluar los marcadores tumorales serológicos usados para el seguimiento de los participantes incluidos en el estudio.
- Describir la recurrencia, metástasis y muerte como desenlaces estudiados para evaluar la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global en los participantes incluidos en el estudio.
- Determinar los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvante empleada a través de modelos univariado y multivariado.

#### **1.4 Justificación**

El cáncer colorrectal es una enfermedad altamente prevalente y fatal en muchos casos. Aunque su mortalidad ha ido disminuyendo desde 1990, anualmente se reporta una mortalidad de 1,7% a 1,9% por cáncer colorrectal en los Estados Unidos de Norte América (Cronin et al., 2018, p. 2785). Es por estas razones (su frecuencia y su gravedad) que representa un problema de salud en el mundo, ocupando el tercer lugar de los cánceres por su incidencia, estimándose además 694 mil muertes anualmente por cáncer colorrectal (Bray, Ren, Masuyer, y Ferlay, 2013, p. 1133).

De acuerdo con GLOBOCAN, en Latinoamérica y el Caribe la incidencia estandarizada por edad de cáncer es de 177 casos por cada 100000 habitantes y aunque no excede a lo reportado en regiones como Europa y Norte América, es acompañado de una alta tasa de mortalidad que excede el millón de muertes anual (Ferlay et al., 2015).

En el Perú, el ministerio de salud (MINSA) estimó en el 2011, 30792 muertes por cáncer con una tasa de mortalidad estandarizada por sexo y edad de 107 muertes por cada 100000 habitantes (Ministerio de salud [MINSA], 2013). Así también otro estudio realizado

en el instituto nacional de enfermedades neoplásicas reportó 150 casos de cáncer por cada 100000 habitantes anualmente, de los cuales la mayoría de estos se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad (Salazar et al., 2013, p. 105). En el Perú, en el análisis de la situación de cáncer en el Perú del año 2013 se reportó 3671 casos de cáncer colorrectal lo que representa el 3,3% de los casos de cáncer reportados en ese año (MINSa, 2013).

Está ampliamente recomendado el empleo de quimioterapia adyuvante en estadios III en múltiples guías de práctica clínica, y en algunas también el empleo de quimioterapia adyuvante en pacientes estadio II de alto riesgo. Sin embargo, existen estudios que tratan de evaluar la efectividad y sopesar los riesgos y beneficios de la quimioterapia adyuvante en pacientes estadio II, ya que la evidencia aún no está clara (Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39; Hoehn y Smith, 2019, p. 274).

Además, los estudios que evalúan los factores que influyen la respuesta terapéutica de la quimioterapia adyuvante la cual está expresada en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad son escasos (Chang et al., 2018, p. 161; Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39)

Por lo mencionado se consideró justificable realizar un estudio que evalúe los factores asociados a la respuesta terapéutica de la quimioterapia adyuvante en pacientes estadio II y III.

### **1.5 Hipótesis**

H<sub>1</sub>: Los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvantes en pacientes con cáncer colorrectal resecable son la edad, localización del tumor, el grado histológico, la clasificación T, la invasión linfovascular, la invasión perineural, el número de nódulos linfáticos con metástasis, y el esquema de quimioterapia adyuvante usado.

H<sub>0</sub>: Los factores asociados a la respuesta terapéutica a la quimioterapia adyuvantes en pacientes con cáncer colorrectal resecable no son la edad, el localización del tumor, el grado histológico, la clasificación T, la invasión linfovascular, la invasión perineural, el número de nódulos linfáticos con metástasis, y el esquema de quimioterapia adyuvante usado

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Bases teóricas sobre el tema de investigación

El cáncer colorrectal es el tercer tumor maligno más frecuente en varones y el segundo más frecuente en mujeres con más de 1 millón de casos nuevos y más de 690000 muertes en el año 2012 mundialmente (Bray et al., 2013, p. 1133). Se reportan menores tasas de sobrevivencia en países desarrollados con altos ingresos económicos (Coleman et al., 2011, p. 127), atribuyéndose este fenómeno a un conocimiento insuficiente sobre los síntomas asociados al cáncer de colon y un diagnóstico tardío (Car et al., 2016; Forbes et al., 2013, p. 292; Quaipe et al., 2014, p. 12).

El cáncer colorrectal puede desarrollarse por un periodo de varios años progresando a partir de alguna cripta aberrante hacia un adenoma benigno y posteriormente en un tumor maligno. Estos pasos dados en el fenotipo de las lesiones obedecen a una serie de cambios en el ADN. Se han identificado diversos loci de genes de supresión tumoral alterados en la fisiopatología del cáncer colorrectal tales como mutaciones en el gen APC, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, SMAD4, BMPR1A, o PTEN (Hankey y Groden, 2013)

Uno de los aspectos centrales del cáncer colorrectal en su patogénesis es la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos adquiridos que transforman las células epiteliales glandulares normales en células invasivas. El modelo clásico de evolución de esta patología involucraba la formación de lesiones benignas que posteriormente progresaban a tumores malignos, postulándose que solo los adenomas tubulares o tubulovelloso tenían dicho potencial de progresar hacia un adenocarcinoma invasivo; sin embargo, actualmente se reconoce que los adenomas dentados también pueden progresar hacia una neoplasia maligna asociándose a otras vías en la patogénesis de la enfermedad (Grady y Markowitz, 2015, p. 762).

Para los estadios II y III de la enfermedad se recomienda la intervención quirúrgica de la lesión tumoral como tratamiento de primera elección diferenciando en el estadio II entre

grupos de alto y bajo riesgo para la aplicación de quimioterapia adyuvante, y en el grupo III empleando quimioterapia adyuvante en todos los post-operados. La cirugía puede ser abierta o laparoscópica teniendo esta última ciertas contraindicaciones tales como una avanzada invasión a otros órganos, obstrucción intestinal que no puede ser descomprimida, y un gran tamaño tumoral (Mike, 2017)

### **III. MÉTODO**

#### **3.1 Tipo de investigación**

Estudio observacional de tipo cohortes retrospectiva

#### **3.2 Ámbito temporal y espacial**

El presente estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) en el departamento de cirugía y oncología. Los datos fueron recolectados durante el periodo Junio – Octubre del 2019 y se incluyeron pacientes atendidos desde 2006 hasta el 2019.

#### **3.3 Variables**

Se recolectó información relacionada a las siguientes variables de estudio:

Variabes de estudio: variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo, estado civil, alcoholismo, tabaquismo), variables clínicas (síntomas al ingreso, antecedentes familiares de otro cáncer, antecedentes familiares de cáncer colorrectal), características del tumor (localización del tumor, tamaño del tumor), variables histopatológicas (grado histológico, clasificación T, tipo histológico, invasión linfovascular, invasión perineural), número de nódulos linfáticos resecaos, número de nódulos linfáticos con afectación tumoral, esquema de quimioterapia usado, marcadores tumorales serológicos en la evolución, recurrencia, metástasis y muerte.

#### **3.4 Población y muestra**

La población de estudio consistió en todos los adultos que hayan sido atendidos y diagnosticados con cáncer colorrectal en el HNGAI desde 2006 hasta 2019. Se incluyó en el estudio a aquellos pacientes que se encuentren en estadio II, III, y IV de la enfermedad y que fueron sometidos a la resección quirúrgica del tumor de colon y recibido quimioterapia adyuvante. Se excluyó del estudio a todo paciente que haya sido diagnosticados en otro establecimiento de salud, haya recibido tratamiento fuera del HNGAI en algún momento del

seguimiento, haya recibido quimioterapia neoadyuvante o no cuente con todos los datos necesarios para el análisis. No se realizó un cálculo de tamaño muestral en el presente estudio debido a que tomaremos a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente.

### **3.5 Instrumentos**

Se revisaron historias clínicas de los pacientes a incluirse en el estudio y se recolectaron los datos relevantes para el estudio en una ficha de recolección de datos diseñada por el investigador.

### **3.6 Procedimientos**

La recolección de los datos del presente estudio se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos y diagnosticados de cáncer colorrectal en el HNGAI durante el periodo 2006 a 2019. Todos los datos relevantes para el estudio fueron introducidos en una ficha de recolección de datos diseñada por el investigador.

### **3.7 Análisis de datos**

Se diseñó una base de datos en Microsoft Excel donde se ingresaron todos los datos recolectados. Posteriormente, se exportaron los datos de dicha base de datos al programa estadístico STATA v14.0 para su análisis estadístico. Se efectuó un análisis descriptivo de las variables de estudio utilizándose medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas, y proporciones absolutas y relativas para las variables categóricas. Se evaluó las razones de riesgo (RR) para estar libre de enfermedad según se aplicó o no quimioterapia adyuvante en los pacientes mediante modelos de regresión univariados y un modelo multivariado. Además, se esquematizó la dinámica de supervivencia para recurrencia, metástasis y muerte mediante análisis de supervivencia utilizando curvas de Kaplan-Meier. Se consideró un nivel de confianza del 95% y significancia estadística cuando el valor-p sea menor que 0,05.

### **3.8 Consideraciones éticas**

Se gestionó el permiso para revisión de historias clínicas a cargo del Jefe de servicio de Oncología del HNGAI. Se mantuvo la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas de los pacientes, la información obtenida solo será empleada para los objetivos del estudio, no se necesitó consentimiento informado. Se tuvo en cuenta en todo el proceso de investigación, el estricto cumplimiento de los principios bioéticos de Belmont, el respeto a la dignidad humana, de beneficencia, no maleficencia y el principio de justicia.

#### IV. RESULTADOS

Se incluyeron 105 participantes en el presente estudio que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Se halló que la mayoría (51,43%) correspondían al sexo femenino, tenían una edad media de 63,1 años (DE=13,74 años), la mayoría no tenía educación superior (52,38%), la mayoría era casado o conviviente (70,48%), y la mayoría de los participantes no sufría de hábitos nocivos como alcoholismo o tabaquismo. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los participantes

Variables	N (%)
Sexo	
Masculino	51 (48,57)
Femenino	54 (51,43)
Edad (M ± DE)	63,1 ± 13,74
Nivel educativo	
Primaria	18 (17,14)
Secundaria	37 (35,24)
Superior	50 (47,62)
Estado civil	
Soltero(a)	23 (21,90)
Casado(a)/conviviente	74 (70,48)
Viudo(a)	8 (7,62)
Alcoholismo	
No	101 (96,19)
Si	4 (3,81)
Tabaquismo	
No	103 (98,10)
Si	2 (1,90)

FUENTE: Realizada por el investigador

Además, la mayoría de los pacientes se presentaba inicialmente al hospital refiriendo dolor abdominal (64,76%) y pérdida de peso (60,00%). La mayoría no presentaban antecedentes familiares de cualquier otro tipo de cáncer ni antecedentes de cáncer colorrectal. La mayor proporción de tumores (40,95%) se localizaron en colon ascendente, y el esquema de quimioterapia adyuvante más usado (44,76%) fue FOLFOX. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Características clínicas de los participantes en estudio

Variables	N (%)
-----------	-------

Síntomas	
Rectorragia (presente)	34 (32,38)
Dolor abdominal (presente)	68 (64,76)
Hematoquecia (presente)	1 (0,95)
Melena (presente)	11 (10,48)
Pérdida de peso (presente)	63 (60,00)
Debilidad (presente)	11 (10,48)
Cambio en los hábitos intestinales (presente)	36 (34,29)
Palidez (presente)	13 (12,38)
Antecedentes familiares de otros tipos de cáncer	
No	94 (89,52)
Si	11 (10,48)
Antecedentes familiares de cáncer colorrectal	
No	99 (94,29)
Si	6 (5,71)
Localización tumoral	
Colon ascendente	43 (40,95)
Colon transverso	13 (12,38)
Colon descendente	6 (5,71)
Colon sigmoides	29 (27,62)
Rectosigmoides	4 (3,81)
Recto	10 (9,52)
Esquema quimioterapéutico adyuvante	
FOLFOX	47 (44,76)
XELOX	19 (18,10)
CAPEOX	25 (23,81)
Solo capecitabina	13 (12,38)
CHOP	1 (0,95)
Recurrencia	
No	77 (73,33)
Si	28 (26,67)
Metástasis	
No	66 (62,86)
Si	39 (37,14)
Muerte	
No	102 (97,14)
Si	3 (2,86)

FUENTE: Realizada por el investigador

Así también, con respecto a las características patológicas de los participantes, la mayoría se presentaba con tumores  $\geq 5$  cm (59,05%), un grado histológico G2 (51,43%), un tumor T3 (52,38%), sin invasión linfovascular ni perineural, y finalmente el tipo histológico

más frecuente fue adenocarcinoma (69,52%). La media de ganglios linfáticos resecados fue 18,80 ganglios (DE=15,04), y la media de afectación ganglionar tumoral fue 3,11 ganglios afectados (DE=5,04). (Tabla 3)

**Tabla 3.** Características patológicas de los participantes en estudio

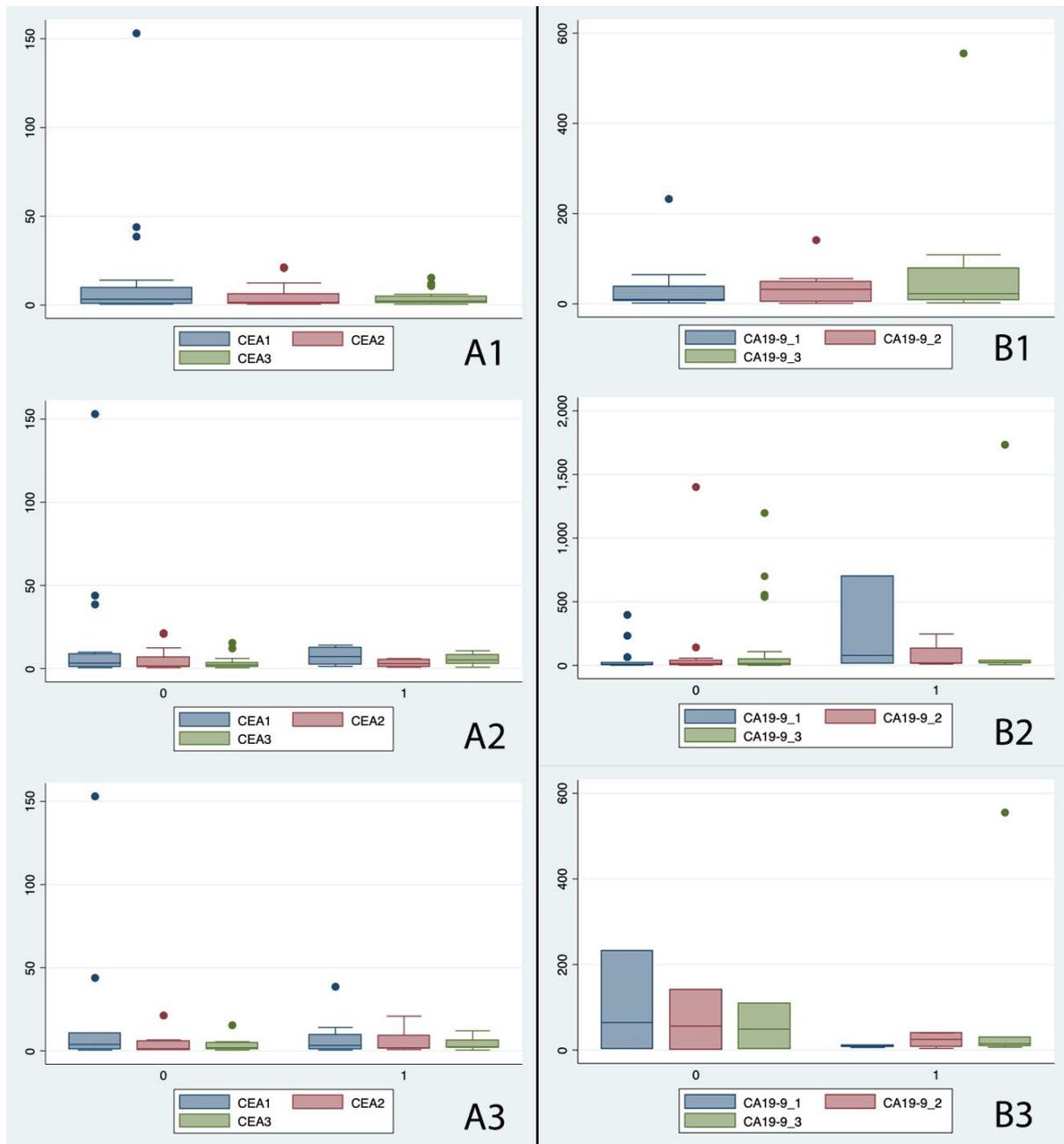
Variables	N (%)
Tamaño tumoral	
< 5cm	43 (40,95)
≥ 5cm	62 (59,05)
Grado histológico	
G1	40 (38,10)
G2	54 (51,43)
G3	11 (10,48)
Clasificación T	
T1	2 (1,90)
T2	1 (0,95)
T3	55 (52,38)
T4	47 (44,76)
Estadía AJCC	
I	2 (1,90)
II	22 (20,95)
III	48 (45,71)
IV	33 (31,43)
Histología	
Adenocarcinoma	73 (69,52)
Adenocarcinoma mucinoso	19 (18,10)
Carcinoma medular	11 (10,48)
Carcinoma indiferenciado	1 (0,95)
Linfoma difuso de células grandes B	1 (0,95)
Invasión linfovascular	
No	54 (51,43)
Si	51 (48,57)
Invasión perineural	
No	79 (75,24)
Si	26 (24,76)
Nódulos linfáticos resecados (M ± DE)	18,80 ± 15,04
Nódulos linfáticos con afectación tumoral (M ± DE)	3,11 ± 5,04

FUENTE: Realizada por el investigador

Se realizó el estudio de los valores de CEA antes del tratamiento, inmediatamente después del tratamiento, y al final del seguimiento de los participantes, de igual forma realizándose para los valores de CA19-9. En el gráfico de cajas que expresan los rangos

intercuartílicos para cada momento de análisis se evidencia que el CEA en general tiende a disminuir en el seguimiento luego del tratamiento (Figura 1-A1), mientras que al evaluar los valores de CEA según la recurrencia de la enfermedad, se evidencia que en aquellos que presentaron recurrencia, los valores de CEA aumentan en su último control en el seguimiento luego de disminuir inmediatamente impartido el tratamiento (Figura 1-A2). Además, en aquellos que presentaron metástasis los valores de CEA luego de instaurarse el tratamiento no disminuyen significativamente (Figura 1-A3). Con respecto al CA19-9 (Figura 1-B1), en los pacientes que presentaron recurrencia no se evidencia en ningún momento elevación de este marcador tumoral en el seguimiento (Figura 1-B2), mientras que en los pacientes que presentaron metástasis los valores de CA19-9, tienden a elevarse desde que se instaura el tratamiento (Figura 1-B3)

**Figura 1.** Marcadores tumorales en el seguimiento

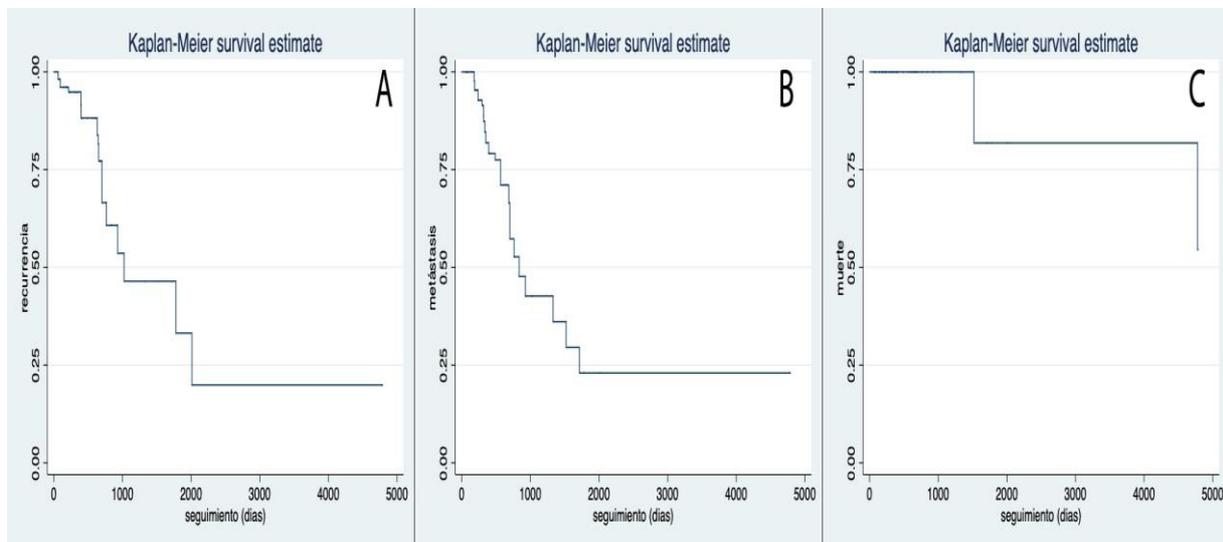


**Nota:** Se presentan los marcadores tumorales en el seguimiento. (A1), CEA medido en el seguimiento donde CEA1 representa los valores de CEA antes del tratamiento, CEA2 los valores de CEA inmediatamente después de instaurado el tratamiento y CEA3 los valores de CEA al final del seguimiento. (A2), CEA según la recurrencia, se aprecia la diferenciación de

las mediciones según la condición de recurrencia donde el número 1 representa al grupo con recurrencia. (A3), CEA según la metástasis, se aprecia la diferenciación de las mediciones según la condición de metástasis donde el número 1 representa al grupo con metástasis. (B1), CA19-9 en el seguimiento. (B2), CA19-9 según la recurrencia. (B3), CA19-9 según la metástasis

Se realizó la esquematización de la dinámica de recurrencia, metástasis y muerte en el tiempo a través de un análisis por curvas de Kaplan Meier para cada desenlace (Figura 2)

**Figura 2.** Curvas de Kaplan Meier.



**Nota:** Los gráficos representan (A), Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para recurrencia. (B), Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para metástasis. (C), Curvas de supervivencia de Kaplan Meier para mortalidad.

Se efectuó el análisis de los factores de riesgo para los desenlaces de recurrencia y metástasis al tratarse estos los que indicaban una respuesta inadecuada al tratamiento dado al paciente. Se realizaron diversos modelamientos para la estimación de los RR incluyéndose en un modelo multivariado final solo a las variables que resultaron estadísticamente significativas en los modelos univariados. En el análisis de recurrencia se efectuaron 3 modelos univariados

para las variables sociodemográficas (Tabla 4), clínicas (Tabla 5), y patológicas (Tabla 6), de las cuales solo fueron significativas la edad categorizada con punto de corte 65 años, el síntoma de pérdida de peso, los antecedentes familiares de cáncer colorrectal, y el estadiaje (III vs II). Mientras que los modelos de regresión efectuados con la metástasis como desenlace para las variables sociodemográficas (Tabla 7), clínicas (Tabla 8), y patológicas (Tabla 9), evidenciaron que en estos modelos las variables significativas fueron el esquema de quimioterapia XELOX y solo capecitabina ambos vs FOLFOX, y la invasión perineural.

**Tabla 4.** Modelamiento de regresión para variables sociodemográficas asociadas a recurrencia

Variables	modelo univariado 1		
	RR	IC95%	valor p
<b>Sexo</b>			
Masculino		Ref	
Femenino	0,52	0,26 a 1,03	0,052
<b>Edad</b>			
< 65 años		Ref	
≥ 65 años	0,39	0,19 a 0,81	0,006
<b>Nivel educativo</b>			
Primaria		Ref	
Secundaria	1,22	0,44 a 3,35	0,701
Superior	1,26	0,47 a 3,33	0,633
<b>Estado civil</b>			
Soltero		Ref	
Casado/conviviente	0,98	0,44 a 2,17	0,968
Viudo	1,43	0,46 a 4,44	0,540

FUENTE: Realizada por el investigador

**Tabla 5.** Modelamiento de regresión para variables clínicas asociadas a recurrencia

Variables	modelo univariado 2		
	RR	IC95%	valor p
<b>Síntomas</b>			
Rectorragia (Si vs No)	0,98	0,50 a 1,95	0,974
Dolor abdominal (Si vs No)	1,99	0,88 a 4,48	0,074
Melena (Si vs No)	0,65	0,17 a 2,40	0,501
Pérdida de peso (Si vs No)	0,50	0,26 a 0,94	0,030
Cambios en los hábitos intestinales (Si vs No)	0,90	0,45 a 1,79	0,780
Palidez (Si vs No)	0,54	0,14 a 2,02	0,325
Antecedentes familiares de otro cáncer (Si vs No)	1,42	0,60 a 3,34	0,442

Antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Si vs No)	2,75	1,41 a 5,34	0,022
Localización tumoral			
Colon ascendente		Ref	
Colon transversal	0,94	0,37 a 2,37	0,903
Colon descendente	2,04	1,00 a 4,17	0,104
Sigmoides	0,42	0,15 a 1,15	0,071
Rectosigmoides	1,53	0,52 a 4,47	0,481
Esquema 27uimioterapéutico adyuvante			
FOLFOX		Ref	
XELOX	0,38	0,09 a 1,52	0,132
CAPEOX	1,15	0,55 a 2,41	0,699
Solo capecitabina	1,11	0,43 a 2,84	0,825
CHOP	3,61	2,27 a 5,74	0,115

FUENTE: Realizada por el investigador

**Tabla 6.** Modelamiento de regresión para variables patológicas asociadas a recurrencia

Variables	modelo univariado 3		
	RR	IC95%	valor p
Tamaño tumoral			
< 5cm		Ref	
≥ 5cm	1,46	0,73 a 2,92	0,268
Grado histológico			
G1		Ref	
G2	2,01	0,93 a 4,31	0,058
G3	1,03	0,25 a 4,31	0,958
Clasificación T			
T2		Ref	
T3	0,27	0,17 a 0,42	0,110
T4	0,25	0,15 a 0,42	0,097
Estadaje AJCC			
II		Ref	
III	0,52	0,30 a 0,91	0,027
Histología			
Adenocarcinoma		Ref	
Adenocarcinoma mucinoso	0,30	0,07 a 1,18	0,043
Linfoma difuso de células grandes			
B	2,92	2,12 a 4,01	0,171
Invasión linfovascular			
No		Ref	
Si	0,91	0,48 a 1,73	0,791
Invasión perineural			
No		Ref	
Si	0,50	0,19 a 1,32	0,133

FUENTE: Realizada por el investigador

**Tabla 7.** Modelamiento de regresión para variables sociodemográficas asociadas a metástasis

Variables	modelo univariado 4		
	RR	IC95%	valor p
<b>Sexo</b>			
Masculino		Ref	
Femenino	1,51	0,89 a 2,54	0,111
<b>Edad</b>			
< 65 años		Ref	
≥ 65 años	1,41	0,84 a 2,35	0,180
<b>Nivel educativo</b>			
Primaria		Ref	
Secundaria	1,94	0,76 a 4,98	0,128
Superior	1,71	0,67 a 4,35	0,225
<b>Estado civil</b>			
Soltero		Ref	
Casado/conviviente	0,83	0,48 a 1,46	0,546
Viudo	0,57	0,15 a 2,08	0,355
<b>Alcoholismo</b>			
No		Ref	
Si	1,36	0,49 a 3,75	0,587

FUENTE: Realizada por el investigador

**Tabla 8.** Modelamiento de regresión para variables clínicas asociadas a metástasis

Variables	modelo univariado 5		
	RR	IC95%	valor p
<b>Síntomas</b>			
Rectorragia (Si vs No)	0,62	0,33 a 1,16	0,117
Dolor abdominal (Si vs No)	0,78	0,47 a 1,28	0,339
Melena (Si vs No)	0,97	0,42 a 2,23	0,954
Pérdida de peso (Si vs No)	0,70	0,42 a 1,14	0,161
Debilidad (Si vs No)	1,55	0,84 a 2,84	0,206
Cambios en los hábitos intestinales (Si vs No)	1,19	0,72 a 1,98	0,488
Palidez (Si vs No)	1,28	0,67 a 2,46	0,472
Antecedentes familiares de otro cáncer (Si vs No)	1,55	0,84 a 2,84	0,206
Antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Si vs No)	1,88	1,00 a 3,52	0,123
<b>Localización tumoral</b>			
Colon ascendente		Ref	
Colon transverso	0,22	0,03 a 1,51	0,057
Colon descendente	0,95	0,28 a 3,18	0,940
Sigmoides	1,48	0,86 a 2,54	0,155
Rectosigmoides	1,43	0,49 a 4,14	0,547
Recto	1,14	0,48 a 2,71	0,761
<b>Esquema quimioterapéutico adyuvante</b>			

FOLFOX			Ref	
XELOX	2,47	1,29 a 4,70		0,007
CAPEOX	1,36	0,63 a 2,95		0,430
Solo capecitabina	2,95	1,57 a 5,56		0,001

FUENTE: Realizada por el investigador

**Tabla 9.** Modelamiento de regresión para variables patológicas asociadas a metástasis

Variables	modelo univariado 6		
	RR	IC95%	valor p
Tamaño tumoral			
< 5cm		Ref	
≥ 5cm	1,38	0,80 a 2,38	0,222
Grado histológico			
G1		Ref	
G2	1,08	0,65 a 1,81	0,750
G3	0,48	0,13 a 1,80	0,228
Clasificación T			
T3		Ref	
T4	0,65	0,38 a 1,11	0,104
Estadaje AJCC			
II		Ref	
III	2,75	0,90 a 8,37	0,043
IV	4,00	1,33 a 11,97	0,002
Histología			
Adenocarcinoma		Ref	
Adenocarcinoma mucinoso	1,23	0,70 a 2,15	0,475
Carcinoma medular	0,47	0,13 a 1,71	0,193
Invasión linfovascular			
No		Ref	
Si	1,11	0,67 a 1,83	0,669
Invasión perineural			
No		Ref	
Si	1,89	1,18 a 3,03	0,012

FUENTE: Realizada por el investigador

En el modelo de regresión multivariado se incluyeron las variables estadísticamente significativas de los modelos previos ya mencionadas. Se halló que tener una edad mayor o igual a 65 años se comportaba como un factor protector (RR=0,36; IC95%: 0,15 a 0,86) para la recurrencia estadísticamente significativo, mientras que ningún factor estudiados resultó significativa en el análisis multivariado para metástasis. (Tabla 10)

**Tabla 10.** Modelamiento de regresión multivariado para factores de riesgo para recurrencia y metástasis

Variables	modelo multivariado					
	Recurrencia			Metástasis		
	RR	IC95%	valor p	RR	IC95%	valor p
Edad						
< 65 años		Ref				
≥ 65 años	0,36	0,15 a 0,86	0,023			
Pérdida de peso (Si vs No)	0,54	0,24 a 1,23	0,148			
Antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Si vs No)	0,80	0,24 a 2,65	0,721			
Esquema quimioterapeutico adyuvante						
XELOX vs FOLFOX				1		
Solo capecitabina vs FOLFOX				1		
Estadíaaje AJCC						
III vs II	0,49	0,23 a 1,04	0,066			
Invasión perineural						
No					Ref	
Si				2,22	0,43 a 11,45	0,340

FUENTE: Realizada por el investigador

## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio se tuvo una población formada por adultos de  $63,1 \pm 13,74$  años y en su mayoría mujeres. Con respecto a la edad existen estudios sobre cáncer colorrectal que reportan poblaciones con edades similares a las reportadas en el presente estudio (Nozawa et al., 2019; Chapuis et al., 2019); sin embargo, los estudios previos reportan ampliamente una predominancia de la enfermedad en el sexo masculino (Nozawa et al., 2019; Chapuis et al., 2019; Sakin et al., 2019), lo cual discrepa con lo reportado en el presente estudio donde la mayoría de la población de estudio fue de sexo femenino. Con respecto a los hábitos nocivos, la mayoría de los participantes del presente estudio no presentaban ni alcoholismo ni tabaquismo, tal como se ha reportado en otros estudios (Sarasqueta et al., 2019, p. 735; Sakin et al., 2019).

La mayor proporción de los participantes del estudio presentaban la masa tumoral en el colon ascendente (40,95%), lo cual no concuerda con lo reportado en otro estudio donde se reporta más frecuentemente la masa tumoral en el colon distal (Sarasqueta et al., 2019) y otro estudio donde se reportó más frecuentemente tumores en el recto (Nguyen et al., 2019). Así también, el esquema de quimioterapia adyuvante mayormente usado en el presente estudio fue FOLFOX a diferencia de otro estudio donde se reporta que se empleó mayormente el esquema XELOX (Sun et al., 2019, p. 2243).

La mayoría de los casos estudiados tenían un tamaño tumoral mayor o igual a 5cm, similarmente en otro estudio donde se reportaba mayor proporción de pacientes con un tamaño tumoral mayor o igual a 5cm (Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39); sin embargo, en otro estudio realizado en China se reportó mayor proporción de pacientes con un tamaño tumoral menor de 5 cm (Sun et al., 2019, p. 2243). Por otro lado, en el presente estudio se reportó que la mayoría de los tumores presentaban un grado histológico G2 lo que corresponde a ser moderadamente diferenciado, lo cual es similar a lo reportado en dos estudios previos realizados en Vietnam

(Nguyen et al., 2019) y en China (Sun et al., 2019, p. 2243), pero contrario a lo reportado en un estudio realizado en Irán donde se reportó mayor proporción de tumores bien diferenciados (Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39).

Se halló mayores proporciones de tumores T3 y T4, tal como se ha reportado en estudios previos realizados en países asiáticos (Nguyen et al., 2019; Sun et al., 2019, p. 2243; Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39). También, se reportó que al adenocarcinoma como el tipo histológico más común en el presente estudio lo cual está de acuerdo a lo reportado previamente en la literatura médica (Chapuis et al., 2019; Sun et al., 2019, p. 2243).

Al evaluar variables de peor pronóstico como la invasión linfovascular y perineural en la población de estudio se halló que la mayoría de los pacientes no presentaban dichas clases de invasión tumoral. Similarmente, se reportaron otros estudios donde la mayoría de participantes no presentaban dichas invasiones de mal pronóstico (Jalaeikhoo et al., 2019, p. 39; Sakin et al., 2019). Finalmente, se evaluaron 18,8 ganglios linfáticos en promedio en la población estudiada, lo cual es mayor a lo mínimo establecido para un adecuado control de la afectación nodular linfática que es un mínimo de 12 nódulos linfáticos a revisar por paciente (Kim & Choi, 2019, p. 109)

En la evaluación de los factores de riesgo para recurrencia y metástasis en el presente estudio solo se incluyeron en el modelo de regresión multivariado a las variables estadísticamente significativas en los modelos univariados de regresión previos. No se encontraron factores de riesgo estadísticamente significativos para el desenlace de metástasis en el modelo multivariado, mientras que la edad mayor o igual a 65 años resultó ser un factor protector para el desenlace de recurrencia en el presente estudio (RR=0,36; IC95%: 0,15 a 0,86). En un estudio previo realizado en Turquía se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la supervivencia total de los pacientes (HR=1,093; IC95%: 1,017 a 1,174), pero no con la supervivencia libre de enfermedad (Sakin et al., 2019). A diferencia de lo

reportado en el presente estudio donde no se han detectado más factores estadísticamente significativos, en otros estudios se han detectado variables como la invasión linfovascular, invasión perineural, grado histológico, quimioterapia adyuvante, entre otros como factores asociados a sobrevida libre de enfermedad es decir sin recurrencia ni metástasis (Sakin et al., 2019; Jalaiekhoo et al., 2019, p. 39; Sun et al., 2019, p. 2243). En el presente estudio el esquema de quimioterapia usada no ha resultado como un factor asociado a los desenlaces de interés de respuesta terapéutica.

## VI. CONCLUSIONES

- Los participantes fueron en su mayoría del sexo femenino a diferencia de los reportado en estudios previos donde el sexo masculino predomina, la mayoría de los participantes cuentan con pareja, y no sufren hábitos nocivos.
- La mayoría de los participantes se presentaban al hospital refiriendo síntomas inespecíficos como dolor abdominal y pérdida de peso, no contaban con antecedentes familiares de cáncer colorrectal ni de otro tipo de cáncer, y los tumores se localizaron mayormente en el colon ascendente recibiendo más frecuentemente quimioterapia adyuvante FOLFOX.
- La mayoría de los participantes tenían tumores mayores o iguales a 5 cm en tamaño, y con características patológicas de enfermedad avanzada como tumores T4, grado histológico G2, y estadios III - IV en su mayoría. Siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente.
- Se resecaron en promedio mas de 12 nódulos linfáticos (18,8 nódulos resecado como media) y se encontró una afectación tumoral media de 3,11 nódulos linfáticos.
- Se empleó el esquema FOLFOX como quimioterapia adyuvante más frecuentemente, no influenciando el esquema usado sea FOLFOX, XELOX, CAPEOX u otro en la recurrencia, metástasis y sobrevida de los participantes.
- Los marcadores tumorales CEA y CA19-9 evaluados en el tiempo demostraron tendencia a subir o no mejorar luego de la instauración terapéutica en los casos de recurrencia y metástasis.
- Se reportó que el 26,67% y 37,14% presentaron recurrencia y metástasis, respectivamente. Mientras que solo se encontró una mortalidad acumulada del 2,86%.

- Solo la edad mayor o igual a 65 años resultó estar asociada a la recurrencia como factor protector en el presente estudio.

## VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios con mayor tiempo de seguimiento y mayor número de participantes para poder estimar más eficientemente los factores de riesgo de respuesta terapéutica a través de los desenlaces de recurrencia y metástasis en la población que maneja el HNGAI.
- Se recomienda evaluar a los factores de riesgo a través de riesgos instantáneos es decir *Hazard ratios* (HR) para estimar el riesgo de desarrollar los desenlaces de interés en función del tiempo siendo esta evaluación más certera en un modelo de riesgo y predicción.
- Se recomienda ejercer mayor énfasis en la prevención del cáncer colorrectal en los pacientes de mayor edad a través del examen integral para cáncer colorrectal que involucraría realizar colonoscopias periódicamente y un seguimiento de los niveles de los marcadores tumorales

## VIII. REFERENCIAS

- André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., ... de Gramont, A. (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology*, 27(19), 3109-3116.
- André, T., de Gramont, A., Vernerey, D., Chibaudel, B., Bonnetain, F., Tijeras-Raballand, A., ... de Gramont, A. (2015). Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *Journal of clinical oncology*, 33(35), 4176-4187.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Bray, F., Ren, J.S., Masuyer, E., & Ferlay, J. (2013). Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International journal of cancer*, 132(5), 1133-1145.
- Car, L.T., Papachristou, N., Urch, C., Majeed, A., El-Khatib, M., Aylin, P., ... Vincent, C. (2016). Preventing delayed diagnosis of cancer: clinicians' views on main problems and solutions. *Journal of global Health*, 6(2), doi: 10.7189/jogh.06.020901
- Chang, S.J., Ge, X.S., Xu, Z.Y., Qi, X.W., & Chen, X.P. (2018). Lower serum CA125 level, negative vascular invasion, and wild BRAF were strongly associated with better 2-year disease-free survival in patients with stage III colorectal cancer who received adjuvant chemotherapy. *Cancer biomarkers*, 22(1), 161-168.

- Chapuis, P.H., Bokey, E., Chan, C., Keshava, A., Rickard, M.J.F.X., Stewart, P., ... Dent, O.F. (2019). Recurrence and cancer-specific death after adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Colorectal disease*, 21(2), 164-173.
- Coleman, M.P., Forman, D., Bryant, H., Butler, J., Rachet, B., Maringe, C., ... Richards, M.A. (2011). Cancer survival in Australia, Canada, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the international cancer benchmarking partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*, 377(9760), 127-138.
- Cronin, K.A., Lake, A.J., Scott, S., Sherman, R.L., Noone, A.M., Howlader, N., ... Jemal, A. (2018). Annual report to the nation of the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, 124(13), 2785-2800.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
- Forbes, L.J., Simon, A.E., Warburton, F., Boniface, D., Brain, K.E., Dessaix, A., ... Wardle, J. (2013). Differences in cancer awareness and beliefs between Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK (The international benchmarking partnership): do they contribute to differences in cancer survival?. *British journal of cancer*, 108(2), 292-300.
- Grady, W.M., & Markowitz, S.D. (2015). The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Digestive diseases and sciences*, 60(3), 762-772.
- Hankey, W., & Groden, J. (2013). The genetics of colorectal cancer. In: Haigis, K.M. *Molecular pathogenesis of colorectal cancer*. Massachusetts, USA. Springer.

- Hernández-Vásquez, A., Bendezú-Quispe, G., Azañedo, D., Huarez, B., & Rodríguez-Lema, B. (2016). Temporal trends and regional variations in gastrointestinal cancer mortality in Peru, 2005-2014. *Revista de gastroenterología del Perú*, 36(4), 320-329.
- Hoehn, R.S., & Smith, J.J. (2019). Adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 62(3), 274-278.
- Jalaeikhoo, H., Zokaasadi, M., Khajeh-Mehrizi, A., Rajaeinejad, M., Mousavi, S.A., Vaezi, M., ... Ghavamzadeh, A. (2019). Effectiveness of adjuvant chemotherapy in patients with Stage II colorectal cancer: A multicenter retrospective study. *Journal of research in medical sciences*, 24, 39.
- Kuebler, J.P., Wieand, H.S., O'Connell, M.J., Smith, R.E., Colangelo, L.H., Yothers, G., ... Wolmark, N. (2007). Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *Journal of clinical oncology*, 25(16), 2198-2204.
- Maringe, C., Walters, S., Rachet, B., Butler, J., Fields, T., Finan, P., ... Coleman, M.P. (2013). Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. *Acta oncologica*, 52(5), 919-932.
- Mike, M. (2017). Laparoscopic colorectal cancer surgery. Operative procedures base don the embryological anatomy of the fascial composition. Kamogawa, Japan. Springer.
- Ministerio de salud (MINSA). Dirección general de epidemiología. Análisis de la situación de cáncer en el Perú 2013. Lima: Perú. Recuperado de [https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis\\_cancer.pdf](https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf).
- Nguyen, T.Q., Bui, T.O., Tran, P.T., Tran, V.T., Nguyen, V.H., Chu, Q.H., ... Dao, V.T. (2019). Modified Folfox6 as adjuvant chemotherapy in Vietnamese patients with colorectal cancer. *Cancer control*, 26(1), doi: 10.1177/1073274819864111.

- Nozawa, H., Takiyama, H., Hasegawa, K., Kawai, K., Hata, K., Tanaka, T., ... Nakajima, J. (2019). Adjuvant chemotherapy improves prognosis of resectable stage IV colorectal cancer: a comparative study using inverse probability of treatment weighting. *Therapeutic advances in medical oncology*, 11, doi: 10.1177/1758835919838960.
- Quaife, S.L., Forbes, L.J., Ramirez, A.J., Brain, K.E., Donnelly, C., Simon, A.E., ... Wardle, J. (2014). Recognition of cancer warning signs and anticipated delay in help-seeking in a population sample of adults in the UK. *British journal of cancer*, 110(1), 12-18.
- Sakin, A., Yasar, N., Sahin, S., Arici, S., Secmeler, S., Can, O., ... Cihan, S. (2019). Efficacy and tolerability of adjuvant therapy in  $\geq 70$ -year-old patients with T3N0M0 colorectal cancer: An observational study. *Journal of oncology pharmacy practice*, doi: 10.1177/1078155219865008.
- Salazar, M.R., Regalado-Rafael, R., Navarro, J.M., Montanez, D.M., Abugattas, J.E., & Vidaurre, T. (2013). El instituto nacional de enfermedades neoplásicas en el control del cáncer en el Perú. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 30(1), 105-112.
- Sarasqueta, C., Perales, A., Escobar, A., Baré, M., Redondo, M., Fernandez de Larrea, N., ... Quintana, J.M. (2019). Impact of age on the use of adjuvant treatments in patients undergoing surgery for colorectal cancer: patients with stage III colon or stage II/III rectal cancer. *BMC Cancer*, 19(1), 735.
- Sun, Q., Liu, T., Liu, P., Luo, J., Zhang, N., Lu, K., ... Liu, L. (2019). Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *Journal of cancer*, 10(10), 2243-2249.

Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M.P., Abt, M., Burris, H., Carrato, A., ... Scheithauer, W.

(2005). Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *New England*

*Journal of Medicine*, 352(26), 2696-2704.

## VIII. ANEXOS

### Anexo 1

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de primera consulta por síntomas relacionados a su neoplasia:

Fecha de diagnóstico:

Fecha de intervención quirúrgica:

Fecha de inicio de quimioterapia:

Edad:

Sexo:

Nivel educativo: Sin educación  Inicial  Primaria  Secundaria   
Superior

Estado civil: Soltero  Casado/conviviente  Divorciado/separado   
Viudo

Alcoholismo (Colocar si o no):

Tabaquismo (Colocar si o no)

Síntomas al ingreso (puede marcar más de uno): Rectorragia  Dolor abdominal   
Hematoquesia  Melena  Pérdida de peso  Debilidad   
Cambios en los hábitos intestinales  Palidez

Antecedentes familiares de cáncer (Colocar si o no, si fuera "si" entonces especificar que tipo de cáncer):

Antecedentes familiares de cáncer colorrectal (Colocar si o no):

Localización del tumor: Colon ascendente  Colon transverso  Colon  
descendente  Sigmoides  Rectosigmoides  Recto

Tamaño del tumor (Escribir las dimensiones del tumor):

Grado histológico: G1  G2  G3

Clasificación T: Tis  T1  T2  T3  T4

Tipo histológico (Escribir el tipo histológico):

Invasión linfovascular (Presente o ausente):

**Invasión perineural (Presente o ausente):**

**Número de nódulos linfáticos resecaados:**

**Número de nódulos linfáticos con afectación tumoral:**

**Esquema de quimioterapia usado:** FOLFOX  XELOX  FLOX   
FU/FA  FU/LV  Otro (Especificar):

**Marcadores tumorales serológicos en la evolución:** (Especificar el valor del marcador medido y la fecha de dicha medición)

CEA:

Valor 1:	Fecha 1:	Valor 4:	Fecha 4:
Valor 2:	Fecha 2:	Valor 5:	Fecha 5:
Valor 3:	Fecha 3:	Valor 6:	Fecha 6:

CA19-9:

Valor 1:	Fecha 1:	Valor 4:	Fecha 4:
Valor 2:	Fecha 2:	Valor 5:	Fecha 5:
Valor 3:	Fecha 3:	Valor 6:	Fecha 6:

Otro (Especificar):

Valor 1:	Fecha 1:	Valor 4:	Fecha 4:
Valor 2:	Fecha 2:	Valor 5:	Fecha 5:
Valor 3:	Fecha 3:	Valor 6:	Fecha 6:

**Recurrencia (Colocar si o no) :**

**Fecha de registro de recurrencia:**

**Muerte (Colocar si o no):**

**Fecha de registro de muerte:**