

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA
EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Factores pronósticos histológicos de recurrencia en cáncer de
colon resecable estadio I. Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”.
Trujillo. 2015-2020.**

Área de Investigación

Medicina humana

Autora:

M.C. CORINA GLADYS CASTAÑEDA URBINA

Asesora:

Urata Guzmán, Zaida Gisela

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6017-2977>

TRUJILLO – PERÚ

2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. DATOS GENERALES

1. Título del Estudio

Factores pronósticos histológicos de recurrencia en cáncer de colon resecable estadio I. Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”. Trujillo. 2015-2020.

2. Línea de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

3. Tipo de Investigación

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. Escuela profesional y departamento académico.

Unidad de Segunda especialidad. Facultad de Medicina humana

5. Equipo Investigador

5.1. Autor: Corina Gladys Castañeda Urbina

5.2. Asesor: Zaida Gisela Urata Guzmán

6. Institución y/o lugar donde se ejecuta el proyecto

Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. Servicio de Anatomía Patológica

7. Duración (Fecha de inicio y término)

7.1. Fecha de inicio: 01/02/2021

7.2. Fecha de término: 31/03/2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN DEL PROYECTO DE TESIS

La presente investigación identificará los factores pronósticos histológicos (tipo histológico, invasión linfovascular y perineural) que se asocian con la recurrencia del cáncer colónico resecable en estadio I en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, Trujillo, 2015-2020. Se encontrarán 20 pacientes con cirugía con intención curativa y posterior recurrencia de cáncer de colon. Por lo tanto, se tomaron 20 pacientes con cirugía con intención curativa adicionales como controles (sin recurrencia). Las variables independientes serán la presencia de factores pronóstico histológico (tipo histológico, invasión linfovascular y la invasión perineural) y la variable dependiente la presencia de recurrencia de cáncer de colon. La metodología e instrumento que se usarán serán el estudio documental y una hoja de recolección de datos. Lo obtenido se plasmará en una base de datos del Microsoft Excel y se estudiará con el programa SPSS versión 25.0. El informe obtenido se presentará en tablas bidimensionales; se analizará con el test de Chi cuadrado (de asociación) y se cuantificará el valor de p ($p < 0.05$). El estudio se expondrá para ser aprobado por el comité de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La recurrencia del cáncer de colon es menos frecuente en contraste con la recurrencia del cáncer rectal (1). El cáncer de colon, en etapa temprana sin compromiso de ganglios linfáticos, puede presentar recurrencia en algunos pacientes (2). Aunque no se detecten ganglios linfáticos (LN) metastásicos en el examen patológico, la posibilidad de micrometástasis dentro de los LN regionales, metástasis a LN distantes o incluso metástasis hematógenas existe (1). Por lo tanto, la recurrencia del tumor, a pesar de la negatividad de los ganglios puede presentarse. Una de las

razones de recurrencia puede deberse a que el ADN tumoral circulante, que es un ADN libre de células fragmentado derivados de células tumorales y un marcador pronóstico en estudio prometedor de recurrencia, se detecta en el cáncer de colon (CC) en estadio I (3). La terapia adyuvante puede brindar algunos beneficios en el CC en etapa II de alto riesgo. Sin embargo, no ha habido evidencia de tratamientos adicionales en el CC en estadio I (2). La investigación en profundidad de la biología del tumor de estos pacientes que experimentan una recurrencia del tumor a pesar de la etapa temprana del cáncer, ayudaría a comprender la enfermedad y conduciría a un mejor manejo clínico (3).

El cáncer de colon es una de las patologías más frecuentes atendidas en mayores de 55 años en La Libertad. La detección y tratamiento en estadios temprano favorecen el pronóstico del paciente. Sin embargo, las tasas de recurrencia de la enfermedad siguen aumentando (14). El tratamiento de pacientes con cáncer de colon se realiza de acuerdo a la infraestructura y tecnología en el sistema de salud en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" - Trujillo. Adicionalmente, la recurrencia de CC en estadio temprano ha ido aumentando en los últimos años a pesar de la detección temprana y tratamiento oportuno. Por otro lado, no hay estudios con respecto al protocolo de informe anatomopatológico y factores pronósticos histológicos en cáncer de colon resecable en Trujillo. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio será determinar si los factores pronósticos histológicos (tipo histológico, invasión perivascular e invasión perineural) tienen asociación con la recurrencia en cáncer colónico resecable estadio I (pT1N0M0 y pT2N0M0), beneficiando a los médicos oncólogos tratantes, a los pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta"; así como al seguro social al disminuir gastos por menor días de estancia hospitalaria.

2.1. Enunciado del problema:

¿El tipo histológico, la invasión linfovascular y perineural son factores pronósticos histológicos de recurrencia en cáncer de colon resecable estadio I en pacientes atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” Essalud- Trujillo en el periodo Enero 2015 – Enero 2020?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Jung H et al. (4) evaluaron 903 pacientes con diagnóstico de cáncer colónico estadio I del Hospital de la Universidad Nacional de Seúl, Corea entre 2002 y 2017. Todos los pacientes se sometieron a resección quirúrgica y 21 de ellos (2,3%) experimentaron recurrencia. Este estudio mostró a través de un análisis multivariado que la presencia de cáncer de colon del lado izquierdo, un tumor de extensión T2, un tamaño del tumor > 5 cm, la invasión linfovascular en tumor estadio I y márgenes de resección proximal y distal ≤ 5 cm se asocian significativamente con la recurrencia del tumor.

Tsai H et al. (5) evaluó 521 pacientes con diagnóstico de cáncer colónico del Hospital Universitario Médico Kaohsiung de Taiwán. La recurrencia postoperatoria después de la resección primaria se encontró en 142 (27,3%) pacientes. Cuarenta y nueve (63,6%) de 77 pacientes tuvieron recurrencia con cáncer de colon en estadio temprano I. La recurrencia de los pacientes con cáncer de colon en estadio temprano se correlacionó significativamente con la presencia de invasión vascular ($P < 0,001$), invasión perineural ($P < 0,001$) y el nivel elevado de antígeno carcinoembrionario (CEA) postoperatorio ($P < 0,001$). La presencia de invasión vascular ($P=0,033$), invasión perineural ($P= 0,005$) y niveles altos de CEA postoperatorios ($P= 0,001$) demostraron ser predictores independientes de recurrencia de pacientes con cáncer de colon en estadios temprano.

10.413 pacientes se sometieron a cirugía por cáncer colorrectal de Enero de 2000 a diciembre 2010 en el Hospital Kangbuk Samsung de Corea. (6).

Este estudio tomó en cuenta los factores que fueron significativos y se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio, como quimiorradioterapia, radioterapia o quimioterapia concurrentes. La recurrencia ocurrió en 58 de 274 pacientes (21.2%) en el grupo de adenocarcinoma mucinoso y en 919 de 6201 (14.8%) en el grupo de adenocarcinoma no mucinoso ($P = 0.004$). El análisis multivariado para estudiar la recurrencia de cáncer colónico reveló a la edad ($P < 0,001$), el CEA preoperatorio (>5 ng/ml) ($P < 0,001$), mayor categoría T patológica ($P < 0,013$), la invasión perineural ($P = 0,020$) y la histología mucinosa ($P = 0,026$) fueron factores independientes para la recurrencia. Además, la histología de adenocarcinoma mucinoso tiene significancia de recurrencia para el estadio III primario ($P < 0.05$), por lo que se relaciona con su peor pronóstico (6).

Verhulst et al. (7) publicaron un modelo de búsqueda sistemática basada en la web de Medline. Esta búsqueda incluyó artículos publicados en inglés, alemán o francés que utilizaron la definición de adenocarcinoma mucinoso (MAC) de la OMS y describieron diversos estudios que compararon la supervivencia en pacientes con MAC y adenocarcinoma tubular (AC). Cuarenta y cuatro estudios y 222 256 pacientes se incluyeron. El riesgo relativo (RR) para enfermedad proximal versus enfermedad distal fue 1,55 (IC del 95%: 1,53 a 1,58). La prevalencia de diferenciación mucinosa fue menos frecuente en sujetos masculinos (RR 0.93 (IC 95% 0.91 a 0,94)). Treinta y cinco artículos fueron incluidos en el análisis de recurrencia. Una mayor recurrencia en MAC frente a AC fue demostrado en estadio temprano I (RR 1,05 (IC del 95%: 1,02 a 1,08)).

Saso et al. (8) hicieron un estudio con edades de los pacientes que oscilaron entre 34 y 96 años donde 196 pacientes (55,7%) eran hombres. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 4.67 años. Después de la resección quirúrgica curativa, 314 pacientes (89,2%) no tenían recurrencia. A través de un análisis univariado de los factores clinicopatológicos, la invasión linfática ($P = 0.029$) y la invasión venosa ($P = 0.011$) fueron factores significativos para la recurrencia de cáncer colónico.

Kim et al. (9) publicaron en un estudio de análisis multivariado, en el cual

el estadio anatómico, la invasión linfovascular, invasión perineural y fueron factores pronósticos independientes significativos para supervivencia libre de enfermedades a 5 años de recurrencia de cáncer de colon temprano (estadio I y II de bajo riesgo) ($p < 0.001$).

Nikberg et al. (10) en un estudio multivariado detectaron invasión linfovascular en 387 pacientes (15%) e invasión perineural en 269 (10%) pacientes con diagnóstico de cáncer colónico en estadio I. Por otro lado, **Vergara et al. (11)** publicaron un estudio en el que se determinó si la cantidad de linfonodos e invasión perineural (PNI) son un predictor de supervivencia-recurrencia para cáncer colorrectal y la relación de linfonodos e invasión perineural en la predicción del pronóstico. Este estudio incluyó 305 pacientes, que se sometieron a cirugía para recurrencia de cáncer de colon entre 2000 y 2016 en un centro médico académico en México. En 233 pacientes (76,4%), se obtuvieron ≥ 12 LN. Las tasas de recurrencia en los grupos 1 y 2 fueron del 20,2% frente al 26,4%, respectivamente ($p = 0,16$). PNI estuvo presente en 34 pacientes (13,2%). El estudio concluyó que los tumores con PNI negativo fueron un factor pronóstico de supervivencia ($p = 0.011$).

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

El cáncer colónico trae los mayores índices de mortalidad mundialmente. (1) El tratamiento tradicional es la cirugía que se determina como potencialmente curativa en los casos de estadio temprano (estadio I). Sin embargo, los casos de recurrencias post-resección quirúrgica son numerosos, aumentando el índice de mortalidad. (4) La información y estudios sobre recurrencia de cáncer de colon son muy escasos y limitados. (1)

Por tal motivo, el presente estudio pretende identificar los factores pronósticos histológicos (tipo histológico, invasión linfo-vascular y perineural) que se asocian con la recurrencia del cáncer colónico resecable estadio I (pT1N0M0 y pT2N0M0). Los datos encontrados se informarán a la comunidad médica científica para promover los protocolos

de detección temprana, toma de decisiones oportunas y mejorar el estudio de la biología del tumor en estadio I del cáncer de colon. Además de los hallazgos encontrados, el resultado será presentado a las autoridades del Hospital del Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” y junto al equipo multidisciplinario, puedan tomar conocimiento de la relevancia de los hallazgos en el informe anatomopatológico para elaborar y complementar los protocolos de manejo y seguimiento de esos pacientes.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general:

- Identificar si el tipo histológico, la invasión linfocelular y perineural son factores pronósticos histológicos de recurrencia en cáncer colónico resecable en estadio I en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” Essalud- Trujillo, en el periodo enero 2015 – enero 2020.

5.2. Objetivos específicos:

- Establecer si el tipo histológico es factor pronóstico histológico de recurrencia en cáncer de colon resecable.
- Determinar si la invasión linfocelular es un factor pronóstico histológico de recurrencia en cáncer de colon resecable.
- Identificar si la invasión perineural es un factor pronóstico histológico de recurrencia en cáncer de colon resecable.

6. MARCO TEÓRICO

El cáncer de colon es el tercer cáncer diagnosticado a nivel mundial, con mayor frecuencia en el sexo masculino y el segundo en el sexo femenino; con un número de 1,8 millones de nuevos casos y un número de mortalidad de 861,000 en el 2018 según GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (12) Este tipo de cáncer presenta significativa morbimortalidad, siendo la cuarta causa de mortalidad oncológica mundialmente. (13) Ocupa el octavo lugar en la prevalencia de cáncer en el Perú, según el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (14) siendo el diagnóstico después de los 55 años en el 85 a 90% de casos. (15)

Los factores de riesgo son: Historia familiar de cáncer colorrectal, poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch (cáncer de colon sin poliposis hereditario). (16, 17) Historia personal de adenomas, cáncer colorrectal o cáncer de ovario. (18,19) Historia de consumo de alcohol o cigarrillo (20), raza afroamericana (21) y obesidad. (22)

La AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Union Internacional Contra Cancer) (24) clasifica en estadiaje anatómico (TNM) y el estadiaje pronóstico acorde con el estadiaje anatómico (Estadio I al IV), tal como se describe en el anexo 1.

Según las guías del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para los carcinomas invasivos (pT1), el manejo es determinada por la morfología del pólipo y la presencia de características histológicas asociadas: invasión linfática o venosa; diferenciación de grado 3; gemación tumoral significativa (grado >1). Para un pólipo pedunculado con un carcinoma pT1 confinado a la cabeza, cuello y tallo (Haggitt 1 al 3) la resección endoscópica con un seguimiento adecuado es suficiente incluso con la presencia de invasión de la submucosa. Sin embargo, la presencia de un pólipo sésil o plano (clasificación de París) con un carcinoma pT1 exige cirugía con resección. El objetivo de la resección quirúrgica es la resección completa de la lesión, incluida la extirpación de los ganglios linfáticos para una evaluación óptima del riesgo. (2)

El cáncer de colon infiltrante requiere cirugía, particularmente en el estadio I, su objetivo es de una resección amplia del segmento intestinal afectado (al menos 5 cm a cada lado del tumor) y su drenaje linfático (2).

El término recurrencia se define cuando reaparece el tumor con el mismo tipo histológico, en el mismo lugar del tumor primario, luego de un periodo sin haber detectado enfermedad. (4) La evidencia histológica de recurrencia cerca al tumor primario por ubicación anatómica es en orden descendente en colon sigmoides, colon ascendente, colon transverso, flexura hepática, y flexura esplénica. (5) El tratamiento aceptado en la recurrencia es el quirúrgico con intención de curación o de tipo paliativa, asociado o no a quimioterapia y/o radioterapia. (8)

El tipo histológico de un tumor propuesto por la Organización Mundial de la Salud, se refiere a morfología celular y su entorno con las que permiten diferenciar cada tipo tumoral. En el cáncer de colon, el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (90%), presentando arquitectura con diferenciación glandular y con características de invasión a través de la muscularis mucosae. (5) El segundo tipo más frecuente adenocarcinoma mucinoso, consistiendo en más de 50% de la lesión, está compuesta de lagos de mucina extracelular que contiene epitelio tumoral como capas o células individuales, incluyendo células en anillo de sello. (7) El tercer tipo histológico más frecuente en el carcinoma de células en anillo de sello, el cual se define, si más del 50% de células tumorales presentan características con prominente mucina intracitoplasmática, con desplazamiento y moldeamiento del núcleo. (6) El resto de tipos histológicos son menos frecuentes (<1% del total). (7)

La invasión linfovascular se refiere a la invasión tumoral en la luz de vasos, clasificados como de pequeños o de mayor calibre; los vasos de pequeño calibre son los linfáticos, capilares y vénulas postcapilares, son aquellos de paredes delgadas, revestidas por endotelio, sin una capa identificable de músculo liso o lámina elástica, asimismo los vasos de mediano calibre, se refiere a la invasión tumoral en la luz de aquellos vasos endotelio y con

capa de músculo liso o lámina elástica en sus paredes. (10) Asimismo, dependiendo de la localización de los vasos, sea extramural (más allá de la muscularis propia del intestino) o intramural (submucosa o muscularis propia del intestino). (9)

La invasión perineural (PN) es un proceso caracterizado por invasión tumoral de estructuras nerviosas que involucra al menos el 33% de su circunferencia o células tumorales dentro de cualquiera de las capas del perineuro. (11)

7. HIPÓTESIS

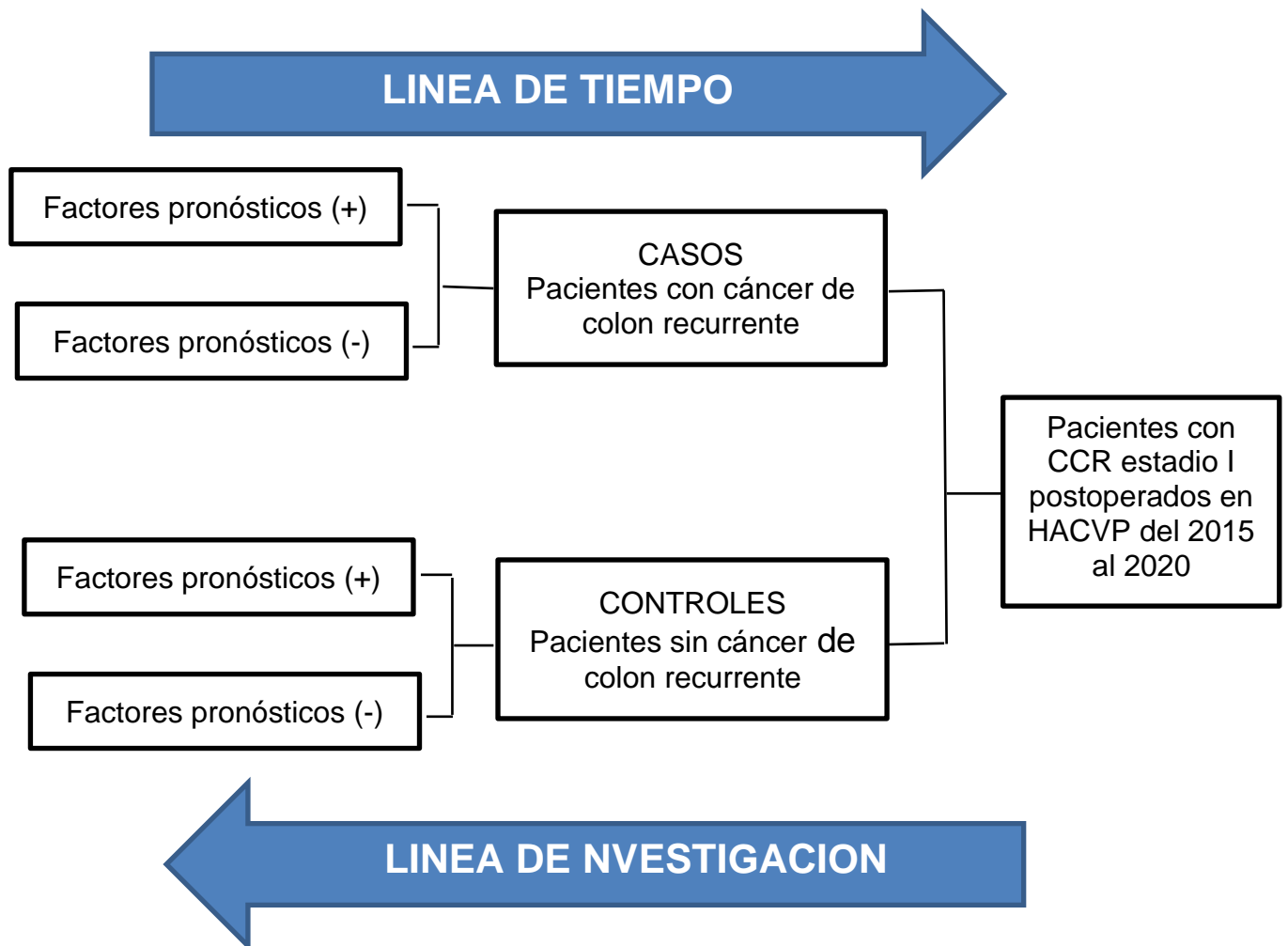
H0: El tipo histológico, la invasión linfo-vascular y perineural no son factores pronósticos histológicos de recurrencia en cáncer colónico resecable en estadio I en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” Essalud- Trujillo en el periodo Enero 2015 – Enero 2020.

H1: El tipo histológico, la invasión linfo-vascular y perineural son factores pronósticos histológicos de recurrencia en cáncer colónico resecable en estadio I en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” Essalud- Trujillo en el periodo Enero 2015 – Enero 2020.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. DISEÑO DE ESTUDIO

Diseño de estudio: Estudio observacional, analítico, casos y controles anidado en una cohorte.



b. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO:

POBLACION:

Población objetivo: Pacientes postoperados de cáncer colónico en estadio I.

Población de estudio: accesible: Pacientes postoperados de cáncer colónico en estadio I en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de La Libertad – Trujillo en Enero 2015 a Enero 2020 que cumplan los siguientes criterios de selección:

POBLACION DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 18 años
2. Sexo varón y mujer
3. Pacientes con imagenología completa posterior a la cirugía curativa.
4. Pacientes con informe de reporte operatorio completo de cirugía con intención curativa.
5. Pacientes con informe de anatomía patológica completo de cirugía con intención curativa.
6. Pacientes con seguimiento postcirugía de al menos 2 años.
7. Pacientes con historias clínicas completas.
8. Pacientes con tumor primario en estadio I

Cohorte: Paciente con cáncer colónico postoperado de cirugía con intención curativa.

Casos: Pacientes con cáncer colónico luego de la intervención quirúrgica

Controles: Pacientes sin cáncer de colónico posterior a la intervención quirúrgica.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con otro tipo de cáncer al de tipo colónico.
2. Paciente con cáncer colónico estadio II, III y IV.
3. Paciente sin compromiso ganglionar del tumor primario.
4. Pacientes con diagnóstico de metástasis previa a la cirugía con intención curativa.
5. Pacientes con tratamiento previo de quimioterapia o radioquimioterapia pre o post-cirugía con intención curativa.
6. Pacientes con enfermedad digestiva crónicas inflamatorias.
7. Pacientes con cáncer colorrectal hereditario (poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis).
8. Pacientes con múltiples cánceres colorrectales.

- **UNIDAD DE MUESTREO:** La historia clínica de cada paciente con diagnóstico de cáncer de colon en estadio I con cirugía con intención curativa, atendidos en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de Enero 2015 a Enero 2020.
- **UNIDAD DE ANÁLISIS:** Cada paciente postoperado de cáncer colónico en estadio I en el Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” de enero 2015 a enero 2020.
- **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

El tamaño de la muestra es igual a la población, se trata de una muestra censal, analizando las historias clínicas de los pacientes postoperados de cáncer colónico estadio I entre los años 2015 a 2020, en el Hospital del Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, encontrándose 20 pacientes con cirugía con intención curativa y posterior recurrencia de cáncer de colon. Por lo tanto, se tomaron 20 pacientes con cirugía con intención curativa adicionales como controles. (20 casos y 20 controles).

c. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES	CATEGORÍA	INDICADOR	ÍNDICE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
<u>DEPENDIENTE</u>					
Recurrencia de cáncer colónico estadio I	Diagnóstico de cáncer de colon	Tumor que luego de un intervalo libre de enfermedad reaparece en el mismo sitio	SI NO	Cualitativa	Nominal
<u>INDEPENDIENTE</u>					
Tipo histológico	Tipo histológico según OMS.	Adenocarcinoma tubular (NOS) Adenocarcinoma mucinoso	SI NO	Cualitativa	Nominal
Invasión linfovascular	Diagnóstico histológico de invasión tumoral vasos sanguíneos y linfáticos.	Invasión linfática Invasión vascular	SI NO	Cualitativa	Nominal
Invasión perineural	Diagnóstico histológico	Invasión tumoral de estructuras nerviosas	SI NO	Cualitativa	Nominal

d. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

1. Se procederá a solicitar la aprobación del Proyecto a la Unidad de Residentado Médico de la Universidad.
2. Aprobado el proyecto se presentará a la Dirección del Hospital de Alta Complejidad Virgen de La Puerta, solicitando permiso para su ejecución en el Servicio de Anatomía Patológica y autorización para el acceso a las historias clínicas del Área de Archivo (anexo 03).
3. Se solicitará al área de Archivo del HACVP la cantidad, códigos y el acceso a las historias clínicas de los pacientes postoperados de cáncer de colon entre Enero 2015 a Enero 2020.
4. Empleando una hoja de recolección de información (anexo 02), se seleccionarán las historias clínicas con los datos completos y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, cuyos datos serán organizados en una hoja cálculo de Microsoft Excel.

e. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos del programa Excel 2013 serán procesados automáticamente utilizando una laptop con el programa SPSS versión 25 para Windows.

1. Estadística descriptiva: Los resultados serán mostrados en cuadros usando porcentajes y frecuencias; y si fueron necesarios tablas y figuras descriptivas.

2. Estadística analítica: Se empleó el análisis bivariado a través de la prueba de Chi cuadrado, tomando en cuenta el valor $p < 0.05$ (como estadísticamente significativo), para determinar la asociación de los factores pronósticos histológicos (tipo histológico, invasión linfocelular e invasión perineural) con la recurrencia de cáncer de colon. Para los factores pronósticos se evaluaron a través del Odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) al 95%. Al terminar, se utilizar el análisis multivariado con OR ajustado, empleando la regresión logística para determinar la prioridad de los factores.

f. ASPECTOS ÉTICOS

Primero se solicitó aprobación del proyecto de la Universidad Privada Antenor Orrego, luego el permiso para acceder a las historias clínicas del Hospital del Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, se obtuvieron los datos según las normas que rige la Ley General de Salud Peruana, el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú y la Declaración de Helsinki.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Nº	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	FEBRERO				MARZO			
			1s	2s	3s	4s	5s	6s	7s	8s
1	Planificación y elaboración del proyecto	INVESTIGADOR ASESOR	x	x	x					
2	Presentación y revisión estadística del proyecto	INVESTIGADOR				x	x	x		
3	Aprobación del proyecto de investigación	INVESTIGADOR ASESOR							x	x
	DURACIÓN DEL PROYECTO		1s	2s	3s	4s	5s	6s	7s	8s
		PERIODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR SEMANAS								

10. PRESUPUESTO

N°	Materiales	Cantidad	Precio unitario	Precio total
1	Encuestas (500 copias)	500	S/. 0.10	S/. 50.00
2	Lápices	6	S/. 0.50	S/. 3.00
3	Impresión	30	S/. 0.20	S/. 6.00
4	Tablero A4 para hojas	2	S/. 5.00	S/. 10.00
5	Mica para credencial + Cinta	2	S/. 4.00	S/. 8.00
6	Archivadores	3	S/. 10.00	S/. 30.00
7	Sobre manila tamaño A4	12	S/. 0.50	S/. 6.00
8	Borradores	6	S/. 0.50	S/. 3.00
9	Tarjadores	2	S/. 1.00	S/. 2.00
Movilidad				
10	Pasaje urbano Hotel - Hospital – Hotel	4	S/. 10.00	S/. 40.00
11	Pasaje terrestre Trujillo (Investigador)	2	S/. 120.00	S/. 480.00
Recursos humanos				
12	Encuestadores	2	0	0
13	Digitadores	1	0	0
14	Análisis estadístico	1	S/. 100.00	S/. 100.00
Tecnología				
15	Celular exclusivo para proyecto	2	S/. 60.00	S/. 120.00
16	Llamadas	180	Promoción	S/. 50.00
			TOTAL	S/. 908.00

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. [Consultado en Julio 2020]; Disponible en: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939932-4>
2. Jung K.W, Won YJ, Kong HJ, Lee ES, Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2015. *Cancer Res. Treat.* 2018, 50, 303–316.
3. Freeman HJ. Early stage colon cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19 (46):8468.
4. Jung H-S, Ryoo SB, Lim HK, Kim MJ, Moon SH, Park JW, Tumor Size >5 cm and Harvested LNs <12 Are the Risk Factors for Recurrence in Stage I Colon and Rectal Cancer after Radical Resection. *Cancers.* 2021 Oct 21;13 (21):5294.
5. Tsai H-L, Chu K-S, Huang Y-H, Su Y-C, Wu J-Y, Kuo C-H, et al. Predictive factors of early relapse in UICC stage I colorectal cancer patients after curative resection. *Journal of Surgical Oncology.* 2019 Dec 15;100(8):736–43.
6. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Prognostic Comparison Between Mucinous and Nonmucinous Adenocarcinoma in Colorectal Cancer. *Medicine.* 2017 Apr;94(15):658.
7. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pathology.* 2018 Jan 18; 65(5):381–8.

8. Saso K, Myoshi N, Fujino S. A novel prognostic prediction model for recurrence in patients with stage II colon cancer after curative resection. *Molecular and clinical oncology* 2018; 9: 697-701.
9. Kim CW, Kim J, Yeom SS, Lee JL, Yoon YS, Park IJ, Extranodal extension status is a powerful prognostic factor in stage III colorectal cancer. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 37), pp: 61393-614031
10. Nikberg M, Chabok A, Letocha H, Kindler C, Glimelius C, Smedh K, Lymphovascular and perineural invasion in stage II rectal cancer: a report from the Swedish colorectal cancer registry. *Acta Oncologica*, 2017. 55:12, 1418-1424.
11. Vergara-Fernandez O, Navarro-Navarro A, Rangel-Ríos HA, Salgado-Nesme N, Reyes-Monroy JA, Velázquez-Fernández D, Oncological Implications of Lymph Nodes Retrieval and Perineural Invasion in Colorectal Cancer: Outcomes from a Referral Center. *Rev Invest Clin*. 2018;70:291-300
12. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018; 124:2785.
13. Roswall N, Weiderpass E, Alcohol as a risk factor for cancer: Existing evidence in a global perspective. *J. Prev. Med. Public Health*. 2017; 48(1):1–9)
14. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Dirección General de Epidemiología, MINSA; 2019.
15. Vásquez L, Oscanoa M, Maza I, Gerónimo J, Tarrillo F, Latorre A, Cáncer colorrectal en niños: reporte de tres casos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017; 34(3): 243-6.
16. Johns LE, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 96 (10): 2992-3003, 2020.

17. Imperiale TF, Juluri R, Sherer EA, A risk index for advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. *Gastrointest Endosc* 80 (3): 471-8, 2017.
18. Mork ME, You YN, Ying J, High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 33 (31): 3544-9, 2018.
19. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 15 (4): 576-83, 2018.
20. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 22 (9): 1958-72, 2019.
21. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E, Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 124 (10): 2406-15, 2019.
22. Laiyemo AO, Doubeni C, Pinsky PF, Race and colorectal cancer disparities: health-care utilization vs different cancer susceptibilities. *J Natl Cancer Inst* 102 (8): 538-46, 2018.
23. Ma Y, Yang Y, Wang F, Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 8 (1): e53916, 2019.
24. National Cancer Institute. Cancer Guidelines. National Comprehensive Cancer Network. 2021. [Internet]. [Consultado en Enero 2022] Disponible en: <http://www.nccn.org/>.
25. Gob.pe. [citado el 12 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.irennorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/INFORME-RHC-IREN-NORTE-2007-2018.pdf>

12. ANEXOS

ANEXO 1

UICC CLASIFICACIÓN ESTADIAJE TNM (8VA EDICIÓN) PARA CÁNCER COLORRECTAL:

ESTADIAJE ANATÓMICO

- **Tumor (T)**

TX: no se puede evaluar el tumor primario

T0: sin evidencia de tumor primario

Tis: carcinoma in situ; Carcinoma intramucoso (afectación de la lámina propia sin extensión a través de la muscularis mucosae)

T1: invade la submucosa (a través de la muscularis mucosae pero no hacia la muscularis propria)

T2: invade la muscularis propria

T3: invade a través de la muscularis propria hacia los tejidos pericorrecetales

T4: invade el peritoneo visceral o invade o se adhiere a un órgano o estructura adyacente

T4a: invade a través del peritoneo visceral

T4b: invade o se adhiere directamente a órganos o estructuras adyacentes

- **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX: no se pueden evaluar los nodos regionales

N0: sin metástasis en ganglios regionales

N1: 1 a 3 ganglios regionales son positivos (tumor en los ganglios linfáticos que miden 0,2 mm o más, o cualquier número de depósitos tumorales están presentes y todos los ganglios linfáticos identificables son negativos)

N1a: 1 ganglio linfático regional es positivo

N1b: 2 o 3 ganglios linfáticos regionales son positivos

N1c: ningún ganglio regional es positivo, pero hay depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales/mesorrectales no peritonealizados

N2: 4 o más ganglios linfáticos regionales son positivos

N2a: 4 a 6 ganglios linfáticos regionales son positivos

N2b: 7 o más ganglios linfáticos regionales son positivos

- **Metástasis a distancia (M)**

M0: sin metástasis a distancia

M1: metástasis en 1 o más sitios u órganos distantes, o se identifica metástasis peritoneal

M1a: metástasis en 1 sitio u órgano sin metástasis peritoneal

M1b: metástasis en 2 o más sitios u órganos sin metástasis peritoneal

M1c: metástasis a la superficie peritoneal sola o con metástasis en otro sitio u órgano

ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA SEGÚN LA ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA

- **Estadio 0**

TisN0M0

- **Estadio I**

T1N0M0 o T2N0M0

- **Estadio II**

IIA

T3N0M0

IIB

T4aN0M0

IIC

T4bN0M0

- **Estadio III**

IIIA

T1N1M0, T2N1M0, T1N1cM0, o T2N1cM0

T1N2aM0

IIIB

T3 to T4a, N1 to N1c, M0

T2N2aM0 o T3N2aM0

T1N2bM0 o T2N2bM0

IIIC

T4aN2aM0

T3N2bM0 o T4aN2bM0

T4bN1M0 o T4bN2M0

- **Estadio IV**

IVA

Cualquier T, Cualquier N, M1a

IVB

Cualquier T, Cualquier N, M1b

IVC

Cualquier T, Cualquier N, M1c

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS FACTORES PRONOSTICOS CLINICO-PATOLOGICOS DE RECURRENCIA EN CANCER DE COLON RESECABLE HOSPITAL ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA.

Nro de HC: _____

Sexo: M () F ()

Edad: _____ años

Estadio clínico del tumor de colon primario:

Estadio I ()

Estadio II ()

Estadio III ()

Estadio IV ()

Año de cirugía de tumor primario: _____

Recurrencia: SI () NO ()

Año de recurrencia: _____

Tipo histológico:

Adenocarcinoma (tubular) ()

Carcinoma mucinoso ()

Carcinoma de células en anillo de sello ()

Otro: _____

Invasión linfática SI () NO ()

Invasión vascular SI () NO ()

Invasión perineural SI () NO ()

ANEXO 3

SOLICITO AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN Y ACCESO A HISTORIAS CLÍNICAS

La Dirección del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta:

Yo, **Castañeda Urbina Corina Gladys**, alumna de la Escuela Profesional de Postgrado de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, en la especialidad de Anatomía Patológica, me presento ante usted para solicitar lo siguiente:

Que debido a nuestro presente proyecto de investigación cuyo título es **“FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS DE RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON RESECABLE ESTADIO I. HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD “VIRGEN DE LA PUERTA”. TRUJILLO. 2015-2020”**, necesito permiso para su ejecución y autorización para acceder a las Historias Clínicas de los pacientes del Servicio de Anatomía Patológica con el diagnóstico en mención.

Ruego a usted se sirva a atender mi solicitud a considerar procedente de justicia.

Trujillo, _____

CASTAÑEDA URBINA CORINA GLADYS

DNI: 46169787