

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



Proyecto de investigación para obtener el título de especialista en  
**CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

Modalidad: Residencia médica

**Título:**

**SIGNIFICANCIA PRONÓSTICA DEL LAVADO  
CITOLÓGICO PERITONEAL EN LA SOBREVIVENCIA A 5  
AÑOS EN CÁNCER COLORRECTAL**

**AUTORA:**

**M.C Mery Nancy Villarreal González**

**ASESOR:**

**Dr. Edgar Fermín Yan Quiroz**

**2019**

# PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

## I. DATOS GENERALES

**1. Título:** SIGNIFICANCIA PRONÓSTICA DEL LAVADO CITOLÓGICO PERITONEAL EN LA SOBREVIDA A 5 AÑOS EN CÁNCER COLORRECTAL

**2. Línea de investigación:**

**2.1. De acuerdo a la orientación o finalidad:** Aplicada

**2.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:** Analítica

**2.3. De acuerdo a la intervención del investigador:** Observacional

**2.4. De acuerdo a la secuencia temporal:** Longitudinal

**2.5. De acuerdo a la direccionalidad de la investigación:** Prospectivo

**2.6. De acuerdo a la planificación de la toma de datos:** Prospectivo

**3. Escuela Profesional y Departamento Académico:**

Escuela de Postgrado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

Unidad de Segunda Especialización de la Facultad de Medicina Humana

**4. Equipo investigador:**

**4.1. Autora:** Mery Nancy Villarreal González

Médico Residente de 4to año de Cirugía Oncológica de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

**4.2. Asesor:** Dr. Edgar Fermín Yan Quiroz

Médico Especialista en Cirugía Oncológica. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo

**5. Institución donde se desarrolla el proyecto:**

Servicio de Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte – Provincia de Trujillo – Distrito de Moche

**6. Resumen:**

El cáncer colorrectal sigue siendo la forma de presentación más frecuente a nivel mundial y aún más en nuestra región demográficamente hablando, sin embargo, poco o nada se ha analizado el impacto que tiene el lavado citológico peritoneal en la sobrevida. Este estudio se llevará mediante la revisión de las historias clínicas teniendo en cuenta a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y patológico de adenocarcinoma colorrectal sin carcinomatosis ni metástasis a distancia y que han sido tratados en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Los datos estadísticos serán manejados mediante el sistema estadístico SPSS v25.0, con curvas de sobrevida de Kaplan Meier y análisis multivariado de Long Rank. Así pues, esperamos obtener como conclusión que el lavado citológico peritoneal debe ser un procedimiento cuya positividad genera un alto impacto en la sobrevida global de nuestros pacientes con cáncer colorrectal

**7. Duración total del proyecto (fecha de inicio y término):**

**8.1. Fecha de inicio:** 01 de abril del 2019

**8.2. Fecha de término:** 15 de febrero del 2021.

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la significancia pronóstica del lavado citológico peritoneal en la supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer de colon operados en el Servicio de Abdomen del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte?

### 2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En 2009, **Fujii et al** (1). señalan que la incidencia de citología de lavado peritoneal positivo en el cáncer colorrectal fue del 1,5% (1/65) en los casos clasificados como T1 y T2, del 2,8% (4/142) en los casos de T3, del 6,5% (4/62) en los casos de T4, y 14,2% (4/14) en casos clasificados como T4 con infiltración de órganos adicional. Por lo tanto, parece que cuanto mayor es la profundidad de la invasión, mayor es la tasa de citología del lavado peritoneal positivo. Sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa.

**Kobayashi et al** (2) analizaron retrospectivamente los factores asociados con la recurrencia y la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal T3-T4 sin metástasis a distancia del Registro Nacional de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Colón y Recto entre 1984 y 1999. Dichos autores encuentran que la supervivencia media de los pacientes lavado citológico peritoneal positivo y negativo fue de 1,8 (0–7,8) y 5,7 (0–16,1) años, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Además la supervivencia global difirió significativamente entre los pacientes con y sin células cancerosas libres en el líquido de lavado peritoneal ( $p < 0,0001$ ). Este análisis retrospectivo Japonés tiene algunas limitaciones potenciales. En primer lugar, no todos los pacientes en la base de datos se sometieron a citología de lavado peritoneal durante la cirugía, ya que los registros del registro no incluyeron esta información. En segundo lugar, no se registró el momento de la citología del lavado peritoneal. La citología de lavado peritoneal generalmente se realiza antes y / o después de la resección de un tumor primario, y se ha demostrado el valor antes y después de la resección del cáncer colorrectal (3).

**Bae et al** (4) evalúan prospectivamente a 145 pacientes a quienes se realizó una resección curativa para el cáncer colorrectal desde 2009 hasta diciembre de 2011. A todos se les realizó lavado citológico peritoneal. De ellos, el 4.1% (n = 6) presentaron positividad de células neoplásicas malignas en líquido peritoneal. La supervivencia global a los 3 años de los pacientes con citología positiva fue del 66,7%, que fue significativamente peor que la de los pacientes con citología negativa (94,4%, p = 0,002). Con respecto a la tasa de recidiva peritoneal, los pacientes con citología positiva mostraron un resultado significativamente peor que aquellos con citología negativa (25.0% vs. 99.2%, P <0.0001). La limitación de dicho estudio es que fue realizado en un solo centro y la proporción de pacientes con citología positiva fue muy pequeña. Debido a este pequeño número de pacientes, los IC del 95% de la razón de riesgo (hazard ratio: HR) para predecir los riesgos de muerte, recurrencia general y recurrencia peritoneal fueron tan amplios que las precisiones de las estimaciones de las HR se vieron profundamente perjudicadas, a pesar de los importantes valores de p.

**Nishikawa et al** (5) realizan una búsqueda y revisión de la literatura en inglés de todos los estudios publicados entre 1998 y 2014 y analizaron y compararon la detección de células cancerosas libres de peritoneal con la supervivencia o recurrencia. Nueve estudios revelaron que la citología de lavado peritoneal positiva era predictiva de una peor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, mientras que cinco estudios no mostraron tal asociación. Sólo uno de los tres estudios que utilizaron la técnica de inmunocitoquímica mostró la efectividad de la citología de lavado peritoneal positiva para predecir una supervivencia peor. Con respecto a la citología convencional sola, cuatro de ocho estudios mostraron el valor predictivo de la citología de lavado peritoneal positivo en la supervivencia. Sin embargo, tres de los cuatro estudios japoneses revelaron una asociación de citología de lavado peritoneal positiva con una peor supervivencia. Si bien la incidencia de citología por lavado peritoneal positivo fue menor en Japón, se asoció más fuertemente con una peor supervivencia, lo que significa que tiene una sensibilidad más baja pero una especificidad más alta.

**Bosanquet et al** (6) publican un metanálisis en el 2014 que incluyeron 1.880 pacientes de ocho estudios. Las probabilidades de muerte en una mediana de seguimiento de 71 meses fueron significativamente mayores en el grupo de lavado citológico positivo en comparación con el grupo de lavado citológico negativo (OR: 4.26, I.C. 95% 2.86 – 6.36;  $p < 0.001$ ). También encuentra que los pacientes con lavado citológico positivo presentan mayor recurrencia global (OR: 4.02, IC 95% 2.24 – 7.22;  $P < 0.001$ ) y recurrencia local / peritoneal (OR: 6.57, IC 95%: 2.30 – 18.79;  $P < 0.001$ )

### **3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO**

Dentro de la práctica estándar quirúrgica del cáncer colorrectal, la citología de lavado peritoneal no se realiza en nuestra institución de manera rutinaria. De tal manera, que en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte, todavía se tiene en cuenta, para el pronóstico de sobrevida a 5 años, los factores anatomopatológicos, pero desconocemos el papel del lavado citológico peritoneal en nuestros pacientes. Sin embargo, a la luz de las evidencias es necesario ver el real impacto de esta variable y su implicancia pronóstica en el manejo de pacientes con esta patología

### **4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **4.1. Objetivo General:**

Demostrar la significancia pronostica del lavado citológico peritoneal en la sobrevida a 5 años en pacientes con cáncer de colorrectal

#### **4.2. Objetivos específicos:**

- a) Calcular la tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con adenocarcinoma colorrectal
- b) Estimar la tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con citología positiva
- c) Estimar la tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con citología peritoneal positiva

- d) Precisar la tasa de supervivencia actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con citología peritoneal negativa
- e) Comparar ambas tasas de supervivencia actuarial
- f) Determinar y comparar las tasas de recurrencia en pacientes con citología peritoneal positiva y negativa

## **5. MARCO TEÓRICO**

La citología de lavado peritoneal positivo en pacientes con cáncer gástrico se clasifica como metástasis a distancia (M1) según la clasificación TNM más reciente (7). Sin embargo, la importancia pronóstica de la citología de lavado peritoneal en pacientes con cáncer colorrectal actualmente no es un procedimiento estándar establecido.

La presencia de células tumorales en la citología de lavado peritoneal, en el momento de la resección quirúrgica en el cáncer colorrectal, se correlaciona con una mayor recurrencia local y una menor supervivencia, incluso en ausencia de metástasis ganglionares o sistémicas (8). La metástasis peritoneal consta de 2 pasos: primero, las células cancerosas que se desprenden de la superficie serosa del tumor primario se transportan a la cavidad peritoneal; en segundo lugar, las células malignas libres en el peritoneo se adhieren preferentemente a sitios como el omento y el mesenterio, que luego crecen y se diseminan por toda la cavidad peritoneal; dichas células pueden estar presentes dentro de la cavidad peritoneal en pacientes con cáncer colorrectal antes de la cirugía, lo que indica una siembra peritoneal temprana (9) (10). La detección de estas células por vía intraoperatoria a través de la citología de lavado peritoneal puede llevar a la identificación de pacientes con mayor probabilidad de desarrollar recurrencia peritoneal (10).

## 6. HIPÓTESIS

**HIPÓTESIS NULA:** El lavado citológico peritoneal no tiene significancia pronóstica en la sobrevida a 5 años pacientes con cáncer colorrectal resecable

**HIPÓTESIS ALTERNA:** El lavado citológico peritoneal tiene significancia pronóstica en la sobrevida a 5 años pacientes con cáncer colorrectal resecable

## 7. METODOLOGÍA

**7.1. Población diana:** Todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma colorrectal tratados quirúrgicamente en Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el periodo 2019 – 2020.

**7.2. Población de estudio.** Todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma colorrectal tratados quirúrgicamente en Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el periodo 2019 – 2020 y que cumplan con los criterios de selección

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos, con edad mayor e igual a 18 años con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de colon en quienes se realizó hemicolectomía derecha y hemicolectomía derecha extendida.
- Pacientes con ECOG 0 - 2
- Pacientes con tumor localizado entre el ciego hasta el tercio proximal del colon transversal

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con metástasis a distancia
- Complicaciones del tumor (perforación y obstrucción intestinal al momento de la intervención)
- Pacientes con quimioterapia o radioterapia previa
- Pacientes con tumores sincrónicos o metacrónicos
- Pacientes mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente e inicialmente en otra institución diferente al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas IREN Norte



**7.3. Muestra:**

**7.3.1. Unidad de Análisis:** Cada paciente que cumpla con los criterios de selección.

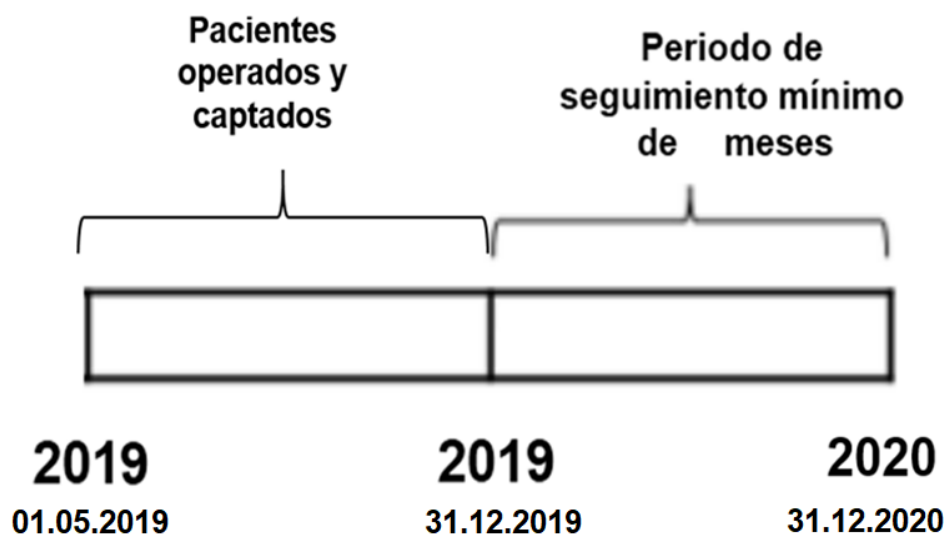
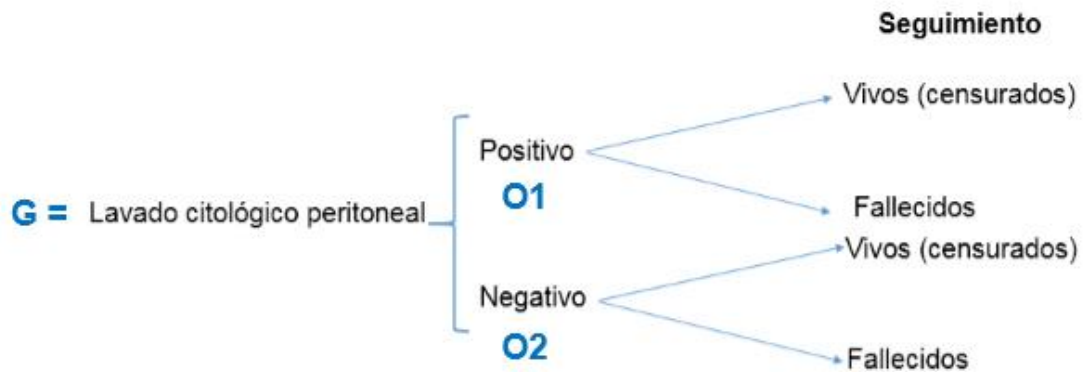
**7.3.2. Tamaño de la población:** El presente estudio evaluará a 30 pacientes sometidos a cirugía colorrectal entre el 1º de mayo del 2019 hasta el 31 de noviembre del 2019 y para efectos del cálculo de la sobrevida actuarial de Kaplan Meier se fijó un período de seguimiento mínimo de 6 meses (punto de corte: 31 de diciembre del 2020).

**7.4. Diseño específico:** Estudio de análisis de sobrevida, observacional, controlado y no aleatorizado

**G:** Pacientes con adenocarcinoma colorrectal sometidos lavado citológico peritoneal

**O1:** Pacientes con citología positiva en el lavado peritoneal

**O2:** Pacientes con citología negativa en el lavado peritoneal



**Muestreo.** Muestreo no probabilístico (censo muestra)

### 7.5. Definición operacional de variables

Las neoplasias se clasificaron por estadios usando los criterios propuestos por el Comité Americano contra el Cáncer (AJCC). Según esta clasificación debe existir confirmación histológica de carcinoma y son necesarios los siguientes procedimientos para evaluar las categorías: Tumor primario (T): examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgica; Ganglios linfáticos regionales (N): examen, imágenes y/o exploración quirúrgica; y Metástasis a distancia (M): examen físico, imágenes y/o exploración quirúrgica.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición
Lavado peritoneal	Categórica	Nominal
Sobrevida a 5 años	Numérica	De razón

**SOBREVIDA A 5 AÑOS:** Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca vivo luego de 5 años de ser expuesto a un evento. Se utilizará un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada, usando información dada por individuos que serán seguidos por un tiempo fijado por el investigador.

- Índice: Presente / Ausente

### 7.6. Procedimientos y técnicas:

La citología peritoneal se puede realizar sin lavado cuando está presente líquido peritoneal libre. En ausencia de líquido peritoneal, se necesita un lavado con suero salino (NaCl al 0,9%). El volumen de fluido utilizado será entre 100 a 200 ml administrada alrededor del tumor, durante la exploración quirúrgica inicial, antes de la resección. Después del lavado peritoneal, el fluido recogido es llevado inmediatamente al Servicio de Anatomía Patológica donde el personal que lo recibirá lo centrifugará y el sedimento se frotará en portaobjetos y se teñirá con los métodos

Giemsa y / o Papanicolaou. Si se identifica al menos una célula cancerosa, la citología se considerará positiva (11).

Se registrarán los datos en una ficha de recolección que incluirá datos demográficos, hallazgos clínicos al momento de la admisión, exámenes analíticos, estadio de la enfermedad, tipo de operación, fecha de la cirugía, hallazgos histopatológicos, localización y tamaño de la lesión, volumen de lavado citológico recogido, seguimiento y estatus del paciente (**Anexo**).

#### **7.7. Recolección y procesamiento de datos:**

Los datos recolectados en hojas de registro diseñada por la autora en base a los objetivos propuestos serán procesados empleando el programa SPSS V.25.

Los resultados serán presentados en cuadros donde figure el tiempo, la probabilidad de sobrevida de los pacientes a los cinco años, como resultado de aplicación de la Prueba de Kaplan Mayer a pacientes con cáncer colorrectal resecable a quienes se aplicó el lavado peritoneal.

Se trazará la gráfica de sobrevida para mejor comprensión de los resultados.

Se aplicará la prueba log rank para determinar la significancia de la relación entre el tratamiento y la sobrevida. La prueba log rank es una Prueba Chi Cuadrado modificada. Se aceptará la hipótesis alterna si el valor de  $p$  obtenido es menor de 0.05 ( $p < 0.05$ ).

#### **7.8. Consideraciones éticas**

Se guardará estricta confidencialidad los datos de los pacientes en estudio, asimismo solo servirá con fines académicos. Antes de efectuar el procedimiento quirúrgico se obtendrá el consentimiento informado de cada paciente. Se contará con la aprobación del Comité Permanente de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fujii S, Shimada H, Yamagishi S, et al. Evaluation of intraperitoneal lavage cytology before colorectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis.* 2009; 24: p. 907 - 14.
2. Kobayashi H, Kotake K, Sugihara K. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013; 18: p. 411 – 417.
3. Nishikawa T, Watanabe T, Sunami E, Tsuno NH, Kitayama J, Nagawa H. Prognostic value of peritoneal cytology and the combination of peritoneal cytology and peritoneal dissemination in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52: p. 2016 – 2021.
4. Bae SJ, Shin US, Ki YJ, Cho SS, Moon SM, Park SH. Role of peritoneal lavage cytology and prediction of prognosis and peritoneal recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Ann Coloproctol.* 2014; 30(6): p. 266 – 273.
5. Nishikawa T, Sunami E, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Hata K, Kazama S, N.ozawa H, Ishihara S, Watanabe T. Incidence and prognostic significance of positive peritoneal lavage in colorectal cancer. *Surg Today.* 2015; 45(9): p. 1073 - 8.
6. Bosanquet DC, Harris DA, Evans MD, Beynon J. Systematic review and meta-analysis of intraoperative peritoneal lavage for colorectal cancer staging. *Br J Surg.* 2013; 100(7): p. 853–862.
7. Ajani JA, In H, Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. Stomach. In MB Amin e, editor. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition.* Eight ed. Chicago: Springer; 2017. p. 203 - 220.
8. Mikhail HM, Mashhour AN, AbdElghany SG, Farag AF, Hareedy AA. Correlation between peritoneal lavage cytology and tumour stage in patients with colorectal cancer. *Arab J Gastroenterol.* 2015; 16(1): p. 14 - 9.
9. Hara M, Nakanishi H, Jun Q, et al. Comparative analysis of intraperitoneal minimal free cancer cells between colorectal and gastric cancer patients using quantitative RT-PCR: possible reason for rare peritoneal recurrence in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis.* 2007; 24: p. 179 - 89.

10. Noura S, Ohue M, Seki Y, Yano M, Ishikaw O, Kameyama M. Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52: p. 1312–1320.
11. Passot G, Mohkam K, Cotte E, Glehen O. Intra-operative peritoneal lavage for colorectal cáncer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(8): p. 1935-1939.

## 9. CRONOGRAMA

N°	ETAPAS	2019					2020	2021	
		A	M	J	J	A-D	E-D	E	F
1	Elaboración del proyecto.	X							
2	Presentación del proyecto.	X							
3	Revisión bibliográfica.	X							
4	Reajuste y validación de instrumentos.	X							
5	Trabajo de campo y captación de información.		X	X	X	X	X		
6	Procesamiento de datos.							X	
7	Análisis e interpretación de datos.							X	
8	Elaboración del informe.							X	
9	Presentación del informe.								X
10	Sustentación								X

## 10. PRESUPUESTO

### Insumos para la Investigación

Partida	Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (\$/.)	Financiado
1.4.4.002	Papel Bulky	Millar	1	17.00	Propio
	Papel Bond A4	Millar	1 ½	37.00	Propio
	Lápices	Unidad	10	6.00	Propio
	CD	Unidad	5	5.00	Propio
	Tinta compatible para impresora HP1210	Unidad	2	40.00	Propio
<b>SUBTOTAL</b>				<b>105.00</b>	

### Servicios:

Partida	Servicios	Unidad	Cantidad	Costo \$/.	Financiado
1.5.6.023	Asesoría estadística	Horas	15	300.00	Propio
1.5.3.003	Transporte y viáticos	Día	80	400.00	Propio
1.5.6.030	INTERNET	Horas	15	15.00	Propio
1.5.6.014	Encuadernación	Ejemplar	6	200.000	Propio
1.5.6.004	Fotocopiado	paginas	200	20.00	Propio
1.5.6.023	Procesamiento Automático de datos	Horas	6	100.00	Propio

## **11. LIMITACIONES**

Seguimiento a largo plazo. Posibles variables que alteren la sobrevida como la quimioterapia adyuvante

## ANEXO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. N° de Historia Clínica: .....
2. Nombre y Apellidos: .....
3. Edad: ..... Raza: ..... Ocupación: .....
4. Lugar de nacimiento: .....
5. Procedencia: .....
6. Teléfono: ..... Persona responsable: .....
7. Examen físico:
  - Talla: ..... Peso: ..... IMC: .....
  - Estado nutricional: Bueno Regular Malo
  - Linfáticos:
  - Abdomen:
    - Masa palpable SI NO
    - Localización: .....
    - Superficie: lisa pétrea nodular
    - Tamaño: .....
  - Metástasis a distancia: .....
8. Exámenes auxiliares:
  - Hematológicos:
    - Hb: ..... Hto: .....
    - Hm: .....
  - Bioquímicos:
    - Glucosa: ..... Urea: ..... Creatinina: .....
  - Marcadores tumorales:
    - CEA Pre-operatorio: .....
  - Colonoscopia: SI NO
  - Dx: .....
  
  - Biopsia: SI NO
  - Dx anatomopatológico: .....
  - Ecografía: SI NO
  - Dx: .....
  - TAC: SI NO
  - Dx: .....
  - Otros: .....
9. Cirugía:
  - Tipo: .....
  - Hallazgos: .....
  - .....
  - .....
  - Resultado del lavado citológico peritoneal:** .....
  - Fecha: ..... Cirujano: .....
10. Transfusión sanguínea SI ( ) NO ( )
  - Si fue si
    - Preoperatoria ( ) Intraoperatoria ( ) Postoperatoria ( )
    - ¿Cuánto? \_\_\_\_\_
11. Estadaje:
  - Tumor primario: T1 T2 T3 T4a T4b
  - Estado ganglionar: N0 N1 N2a N2b
  - Ganglios resecaados:**

**Ganglios resecados:**

**Razón ganglionar metástasica:**

- **Metástasis a distancia:** M0 M1
- **Estadío Clínico:** IB IIA IIB IIIA IIIC IV

**12. Tratamiento adyuvante**

Quimioterapia/Radioterapia:  SI  NO

Protocolo usado: .....

Sobrevida.....meses.....

Fecha de última consulta .....

Fecha de muerte .....