



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

ASOCIACIÓN DE FENOTIPO DE METABOLISMO DE
DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA Y SOBREVIDA
GLOBAL DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE
COLON METASTÁSICO EN INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2015-2019

*ASSOCIATION OF DIHYDROPYRIMIDINE
DEHYDROGENASE METABOLISM PHENOTYPE AND
OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH METASTATIC
COLON ADENOCARCINOMA AT NATIONAL INSTITUTE OF
NEOPLASTIC DISEASES 2015-2019*

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA ONCOLOGICA

AUTOR

CESAR ABEL CENTURION RODRIGUEZ

ASESOR

HENRY LEONIDAS GOMEZ MORENO

CO-ASESOR

VICTOR ROMAN PAITAN AMARO

LIMA - PERÚ

2022

PROYECTO

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%	10%	3%	3%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	2%
2	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	2%
3	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
4	appswl.elsevier.es Fuente de Internet	1%
5	www.redaccionmedica.com Fuente de Internet	1%
6	Carin A. T. C. Lunenburg, Cathelijne H. van der Wouden, Marga Nijenhuis, Mandy H. Crommentuijn-van Rhenen et al. "Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines", European Journal of Human Genetics, 2019 Publicación	1%

7	J Gómez Alcaraz, JM Pardo García, J Sevilla Fernández, E Delgado Díaz, JA Moreno Beamud. "Primary total hip arthroplasty in elderly patients over 85 years old: Risks, complications and medium-long term results", Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition), 2021 Publicación	<1 %
8	www.4rentargentina.com Fuente de Internet	<1 %
9	www.sacardiologia.org Fuente de Internet	<1 %
10	id.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
11	Evelin L. Corbeto, Rossie Lugo, Elisa Martró, Gemma Falguera et al. "Prevalencia de la infección por C. trachomatis y N. gonorrhoeae y determinantes para su adquisición en jóvenes y adultos-jóvenes en Cataluña", Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2011 Publicación	<1 %
12	cdn.www.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
13	ichgcp.net Fuente de Internet	<1 %

14	renati.sunedu.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
15	www.semanticscholar.org Fuente de Internet	<1 %
16	bibliometria.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
17	ddd.uab.cat Fuente de Internet	<1 %
18	gestion.pe Fuente de Internet	<1 %
19	portal.inen.sld.pe Fuente de Internet	<1 %
20	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
21	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

I. RESUMEN

El uso de fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo (5-FU), siguen siendo la base de la quimioterapia de primera línea en escenario metastásico. Cuatro de los polimorfismos del gen DPYD, que codifican la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que metaboliza el 5-FU, han demostrado estar asociados a una disminución de la actividad de DPD. Diversas instituciones recomiendan su tamizaje previo al tratamiento con fluoropirimidinas, no existiendo estudios que evalúen su impacto en nuestra población. **Objetivo:** Describir la asociación del fenotipo de metabolismo de dihidropirimidina deshidrogenasa y sobrevida global de pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2015-2019. **Material y Métodos:** Estudio observacional, analítico, tipo cohortes, retrospectivo y transversal. **Población:** Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon metastásico, entre 18 a 65 años, con biopsia disponible, adecuada condición clínica y que hayan recibido una quimioterapia con fluoropirimidinas en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre 2015 a 2019. **Procedimiento:** Se realizará tamizaje de los 4 polimorfismos de DPYD de mayor evidencia clínica (*2A, *13, D949V y *HapB3). Se determinará el fenotipo de DPD mediante la puntuación de actividad génica en los alelos de DPYD, conformándose 3 fenotipos: Metabolizador normal, Metabolizador intermedio y Metabolizador pobre. **Análisis de datos:** Se estimarán las curvas de supervivencia de cada fenotipo utilizando el método Kaplan-Meier para calcular la mediana de sobrevida global. Para la comparación de sobrevida global entre los 3 fenotipos se utilizará el test de Long Rank y para la comparación entre pares, el Hazard ratio y el test de Regresión de Cox.

Palabras clave (MeSH): Neoplasias del Colon, Análisis de Supervivencia, Fluorouracilo.

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon fue el quinto en frecuencia a nivel mundial el 2020, con predominio en la población asiática y europea, estimándose una incidencia de 1.14 millones de casos y una mortalidad de 547.61 mil casos. En el mismo año en el Perú, también fue la quinta neoplasia más frecuente, siendo más común en hombres que mujeres (relación 1.25:1), con una incidencia de 3514 casos y una mortalidad de 1886 casos, representado la sexta neoplasia más letal. Siendo el tipo histológico adenocarcinoma el más frecuente y constituyendo cerca del 95% de los casos (1,2).

Alrededor del 20% de pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis a distancia al diagnóstico y cerca del 25% de pacientes con enfermedad localizada desarrollaran metástasis posteriormente. En este grupo de pacientes se estima una sobrevida de hasta el 75% al primer año y menor del 20% al quinto año del diagnóstico (3).

En el Perú se ha reportado una supervivencia a 2 años de hasta 87,3% y a 5 años de hasta 12,9% de pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a terapia multimodal (quimioterapia, metastasectomía y terapia biológica), con una sobrevida global media de 24.2 meses (4).

Pese a los avances en el tratamiento sistémico del cáncer de colon metastásico (como la asociación a terapia biológica y la estratificación del perfil genético-mutacional), el uso de una fluoropirimidina como el 5-fluorouracilo (5-FU) o su precursor capecitabina, siguen siendo la base de la quimioterapia de primera línea en el escenario metastásico, con excepción del grupo con alta inestabilidad de microsatélites (5).

Solo cerca del 3% del 5-FU suministrado es finalmente anabolizado a metabolitos citotóxicos que ejercen sus efectos tras su incorporación al ADN y ARN, y principalmente mediante la inhibición de la enzima timidato sintasa. Es así que, más del 80% de la dosis del 5-FU es catabolizado principalmente a nivel hepático por la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) siendo finalmente excretado en la orina (junto al remanente del 5-FU de forma directa). Por lo que esta vía catabólica está directamente asociada a la respuesta al tratamiento con 5-FU y a la modulación de sus efectos adversos (hematológicos, gastrointestinales y dermatológicos) dosis dependientes y potencialmente letales en cerca del 1% de casos (6).

Diversas variantes de los genes que codifican las enzimas de la vía metabólica del 5-FU están potencialmente implicadas en la toxicidad a fluoropirimidinas hasta en 40% de casos. Los más frecuentes son los polimorfismos del gen DPYD, gen de carácter autosómico recesivo que codifica la enzima DPD, del cual se han descrito más 7600 variantes (la mayoría silentes). De las cuales existen cuatro que han demostrado estar consistentemente asociadas a una marcada disminución de la actividad de DPD en al menos 20% de casos de toxicidad severa. Dentro de las que se encuentran: el polimorfismo de nucleótido único (SNP) los alelos DPYD*2A (c.1905+1G>A) el más frecuente, DPYD*13 (c.1679T>G), SNP D949V (c.2846A>T) y la colección de SNP *HapB3 que incluyen a c.1129-5923C>G y c.1236G>A (6,7).

De acuerdo al Grupo de Trabajo de Farmacogenética Holandés (DPWG), sería posible predecir el fenotipo de DPD mediante una herramienta traslacional modelada mediante CYP2D6, denominada “puntuación de actividad génica”: una escala (de 0, 0.5 o 1) asignada a las principales variantes genotípicas de DPYD expresadas en ambos alelos del gen, cuya sumatoria de las 2 variantes alélicas expresaría la actividad metabólica del DPD, en un rango de 0 (ausencia de actividad enzimática) a 2 (actividad enzimática normal), con la finalidad de ajustar las dosis de inicio de tratamiento con 5-FU, capecitabina o tegafur (o sugerir evitarlos en ausencia de actividad). Herramienta que sería una alternativa más accesible a los métodos habituales de medición de actividad de DPD: en células mononucleares en sangre periférica, prueba de aliento con $2\text{-}^{13}\text{C}$ uracilo, relación dihidrouracilo/uracilo plasmático y metabolismo de una dosis de uracilo (8,9).

No obstante, esta correlación entre genotipo y fenotipo puede verse influenciada por la presencia de múltiples factores concomitantes que podrían limitar el poder predictivo de DPYD, como la presencia de nuevas variantes en regiones no codificantes, variabilidad alélica entre las poblaciones, factores asociados a la toma de muestra, exposición a diversos regímenes terapéuticos basados en 5-FU y heterogeneidad en la evaluación de toxicidad. En efecto, las principales variantes de DPYD asociadas a deficiencia de DPD estarían

presentes entre 3 a 5% en la población caucásica, cerca del 7% en la afroamericana y hasta 1% en la surasiática (6, 7, 10).

De esta manera, aun no existe un consenso global sobre la incorporación del tamizaje de variantes de DPYD previo al inicio de tratamiento con fluoropirimidinas. Por un lado, el Consorcio para la implementación de farmacogenética clínica (CPIC) y el DPWG recomiendan su uso para el ajuste de la dosis inicial de fluoropirimidinas y la mejora de su perfil de toxicidad. Recomendaciones que han sido respaldadas desde el 2020 por las principales instituciones europeas como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Por otro lado, otras instituciones de amplio alcance como la Red Nacional Integral del Cáncer de Estados Unidos (NCCN) aun no lo incluyen en sus guías de práctica clínica, afirmando no haber suficientes datos que permitan establecer su correlación con toxicidad a fluoropirimidinas. Pese a ello, diversos estudios económicos retrospectivos respecto al uso del tamizaje de variantes de DPYD evidencian resultados a favor tanto en costo-beneficio como costo-efectividad. En efecto, Fragoulakis et al. han reportado comparativamente en pacientes no portadores de las principales variantes de DPYD: una reducción de hasta 70% de los costos asociados al manejo de toxicidad, mayor sobrevida media (4.99 vs 3.02 años) y más años de vida ajustados por calidad (4.18 vs 3.02 años), sin embargo, estos últimos no fueron estadísticamente significativo (9,11).

Salvo lo reportado en Chile por Cerpa (12), respecto a una menor sobrevida en pacientes con cáncer de colon metastásico portadores del alelo C de la variante DPYD*9: SNP c.85T>C (no incluida por CPIC como predictor de deficiencia de actividad de DPD); no existen otros estudios en nuestra región que evalúen el impacto del tamizaje de DPYD. Por lo cual, se plantea la presente investigación para describir la asociación de fenotipo de metabolismo de DPD y sobrevida global de pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

III. HIPOTESIS

Implícita

IV. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Describir la asociación del fenotipo de metabolismo de dihidropirimidina deshidrogenasa y sobrevida global de pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2015-2019

b. Objetivos específicos

- i. Describir la sobrevida global de pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico y metabolismo normal de dihidropirimidina deshidrogenasa en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2015-2019
- ii. Describir la sobrevida global de pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico y metabolismo intermedio de dihidropirimidina deshidrogenasa en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2015-2019

- iii. Describir la sobrevida global de pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico y metabolismo pobre de dihidropirimidina deshidrogenasa en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2015-2019
- iv. Describir la frecuencia de variantes funcionales más comunes de DPYD en pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2015-2019

V. MATERIAL Y MÉTODO

a. Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, tipo cohortes, retrospectivo y transversal.

b. Población y muestra

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon metastásico en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del 2015 a 2019

c. Criterios de inclusión

- i. Pacientes entre 18 a 65 años de edad
- ii. Pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico al diagnóstico
- iii. Pacientes con biopsia compatible con adenocarcinoma primario de colon y disponibles en el departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- iv. Pacientes en condiciones clínicas adecuadas al inicio de tratamiento: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2
- v. Pacientes que iniciaron tratamiento con quimioterapia de primera línea que incluyó una fluoropirimidina (5-Fluorouracilo o Capecitabina)

d. Criterios de exclusión

- i. Pacientes portadores de una segunda neoplasia sincrónica al diagnóstico de cáncer de colon
- ii. Pacientes con muestra de biopsia con insuficiente material genético (ADN) para tamizaje de variantes de DPYD
- iii. Pacientes con inestabilidad microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR), detectados mediante reacción en cadena de ADN polimerasa (PCR) o por inmunohistoquímica (IHC)
- iv. Pacientes que fallecieron por causas distintas a la neoplasia primaria

e. Definición operacional de variables

i. Adenocarcinoma de colon metastásico

Neoplasia primaria de colon confirmado con estudio anatómico patológico y con evidencia de extensión a distancia confirmada por estudio de imágenes o biopsia de órgano distante

ii. Fenotipo de metabolismo de dihidropirimidina deshidrogenasa

Nivel de metabolismo de la enzima DPD estimado mediante el tamizaje de variantes de DPYD y “puntaje de actividad génica” descrito por CPIC (13), expresado por la sumatoria de las dos variantes de cada alelo del gen DPYD y determinando 3 tipos de fenotipo: Metabolizador normal, Metabolizador intermedio y Metabolizador pobre.

iii. Sobrevida global

Representado mediante el método de Kaplan-Meier y utilizando como criterio de comparación la mediana de supervivencia global: Tiempo desde inicio de tratamiento en que la mitad de pacientes siguen vivos.

En el Anexo 1 se muestra la tabla de operacionalización de variables

f. Procedimientos y técnicas

Se revisará la base de datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de los pacientes con cáncer de colon diagnosticados entre el 2015 y 2019, registrándose los siguientes datos: Sexo, edad, fecha de diagnóstico, estudio anatomopatológico, exámenes de imágenes iniciales, estadio clínico (TNM), sitio de metástasis, panel molecular, fecha de inicio de tratamiento sistémico, régimen de quimioterapia con fluoropirimidinas, condición clínica de inicio (ECOG) y presencia de alguna segunda neoplasia sincrónica (Anexo 2).

Se seleccionarán aquellos casos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

De los casos seleccionados se procederá al tamizaje genético de DPYD en las muestras de biopsias con asesoría del departamento de Patología y Genética, mediante los protocolos establecidos e incluyendo los siguientes procedimientos: Selección y corte de muestra de biopsia, Extracción de ADN, Amplificación de material genético con ADN polimerasas, y Determinación de mutaciones germinales mediante PCR en tiempo real con sondas TaqMan®.

Para el tamizaje de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en los alelos de DPYD de mayor evidencia clínica (DPYD *2A, *13, D949V y *HapB3) de acuerdo al CPIC (14), se utilizarán sondas Taqman® de Thermo Fisher Scientific con sus protocolos establecidos (Anexo 3).

Con los resultados del tamizaje de SNPs en cada uno de los 2 alelos del gen DPYD de cada paciente se estimará el fenotipo funcional de DPD mediante la “puntuación de actividad génica” (De 0 a 1) asignada de acuerdo a la “Tabla de funcionalidad alélica” (Anexo 4) publicada por la Base de Conocimientos de Farmacogenómica (15). De esta manera, la sumatoria de la puntuación de cada alelo expresada como “Actividad global” determinará el fenotipo de DPD (Anexo 5), quedando conformado 3 grupos de pacientes: Metabolizador normal (2 pts.), Metabolizador intermedio (1 a 1.5 pts.) y Metabolizador pobre (0 a 0.5 pts.).

Se realizará un registro de la supervivencia de cada paciente de acuerdo a lo consignado en su historia clínica y el Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF) en un intervalo retrospectivo mínimo de 3 años.

g. Aspectos éticos del estudio

Se guardará estricta confidencialidad de los datos recolectados de las historias clínicas de los pacientes evaluados, de acuerdo a las normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). Se solicitará aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Comité revisor de protocolos de investigación del INEN y Comité de ética en investigación del INEN.

Se solicitará la exoneración del consentimiento informado para el tamizaje genético de las biopsias seleccionadas: al ser un estudio retrospectivo, tratarse de una enfermedad con alta tasa de mortalidad, no incurrir en cambios de la conducta terapéutica y evitar complicaciones asociada a la reexposición de paciente o familiares.

h. Plan de análisis

Se utilizará la estadística descriptiva de frecuencia absoluta y relativa para caracterizar a la población de estudio y las variantes de DPYD tamizadas. Se estimarán las curvas de supervivencia de cada grupo de fenotipo de metabolismo de DPD (Metabolizador normal, intermedio o pobre) utilizando el método de Kaplan-Meier para calcular la mediana de supervivencia global (en meses) de cada grupo y con un intervalo de confianza del 95%.

Para la comparación de la supervivencia global entre los 3 grupos se utilizará el test de Long Rank y para la comparación entre pares de grupos (Metabolizador normal vs intermedio y Metabolizador normal vs pobre) se utilizará la tasa de riesgos instantáneos (Hazard ratio) con un intervalo de confianza del 95% y el test de Regresión de Cox.

Los cálculos estadísticos se realizarán utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics Versión 28.0 (SPSS Inc, IBM, USA).

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 May;71(3):209-49.
2. Rasool S, Kadla SA, Rasool V, Ganai BA. A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumor Biology*. 2013 Oct;34(5):2469-76.
3. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Jama*. 2021 Feb 16;325(7):669-85.
4. Aldecoa F. Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. *Acta Médica Peruana*. 2019 Jul;36(3):195-201.
5. Glimelius B, Stintzing S, Marshall J, Yoshino T, de Gramont A. Metastatic colorectal cancer: advances in the folate-fluoropyrimidine chemotherapy backbone. *Cancer Treatment Reviews*. 2021 Jul 1;98:102218.
6. Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics*. 2011 Sep;12(9):1321-36.
7. Donadio MD, Carraro DM, Torrezan GT, de Mello CA. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) polymorphisms knocking on the door. *ecancermedicalscience*. 2022;16.
8. Lunenburg CA, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJ, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, van der Weide J. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *European Journal of Human Genetics*. 2020 Apr;28(4):508-17.
9. White C, Scott RJ, Paul C, Ziolkowski A, Mossman D, Fox SB, Michael M, Ackland S. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and Implementation of Upfront DPYD Genotyping. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022 May 23.

10. White C, Scott RJ, Paul C, Ziolkowski A, Mossman D, Ackland S. Ethnic Diversity of DPD Activity and the DPYD Gene: Review of the Literature. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2021;14:1603.
11. Fragoulakis V, Roncato R, Dalle Fratte C, Ecça F, Bartsakoulia M, Innocenti F, Toffoli G, Cecchin E, Patrinos GP, Mitropoulou C. Estimating the effectiveness of DPYD genotyping in Italian individuals suffering from cancer based on the cost of chemotherapy-induced toxicity. *The American Journal of Human Genetics*. 2019 Jun 6;104(6):1158-68.
12. Cerpa Castro LC. Asociación entre variantes genéticas relacionadas con el metabolismo del esquema FOLFOX, infiltración tumoral de linfocitos y variables clínicas, y la sobrevida global en cáncer colorrectal metastásico [Tesis de postgrado]. Santiago: Universidad de Chile; 2020.
13. Wörmann B, Bokemeyer C, Burmeister T, Köhne CH, Schwab M, Arnold D, Blohmer JU, Borner M, Brucker S, Cascorbi I, Decker T. Dihydropyrimidine dehydrogenase testing prior to treatment with 5-fluorouracil, capecitabine, and tegafur: a consensus paper. *Oncology research and treatment*. 2020;43(11):628-36.
14. Dean L, Kane M. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. In *Medical Genetics Summaries* [Internet] 2021 Jan 11. National Center for Biotechnology Information (US).
15. The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB). Gene-specific information tables for DPYD [Internet]. Estados Unidos: Stanford University; [Citado 9 setiembre de 2022] Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/page/dpydRefMaterials>.

VII. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

a. Programación de presupuesto

i. Bienes

Partida específica	Nombre del recurso	Cantidad (unidades)	Costo (S/.)
2.3.15.12 Papelería en general, útiles y materiales de oficina	Papel bond A4	1000	20
	Bolígrafos	10	10
	Resaltador	5	10
	Archivador oficina	5	35
	Sobre manila	10	10
2.3.18.21 Material, insumos, instrumental y accesorios médicos, quirúrgicos, Odontológicos y de laboratorio	Kit de extracción de ADN (AllPrep DNA/RNA FFPE)	2	7,000
	Amplificador de ADN (MyTaq DNA Polymerase)	1	1,000
	Tamizaje DPYD (Sondas Taqman® de Thermo Fisher)	5	7,000
	Insumos para procesamiento de material (por muestra)	100	5,000
Subtotal Bienes			20,085.00

ii. Servicios

Partida específica	Nombre del recurso	Costo (S/.)
2.3.27.116 Servicio de impresiones, encuadernación y empastado	Impresión de formatos, solicitudes e informes	100
2.3.27.1498 Otros servicios técnicos y profesionales desarrollados por personas naturales	Procesamiento de muestras por Medico Patólogo	2,000
	Tamizaje de alelos de DPYD por Medico Genetista	2,000
	Asesoría de procesamiento de datos por Estadístico	800
Subtotal Servicios		4,900.00

- **Presupuesto total (Bienes + Servicios): S/. 24,985.00**

b. Financiamiento

- Autofinanciado por el investigador

c. Cronograma

Etapa\Fecha	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023
Aprobación del proyecto	X					
Recolección de datos		X	X			
Selección de casos			X	X		
Procesamiento de muestras				X	X	
Tamizaje de DPYD				X	X	
Procesamiento de datos					X	
Redacción de informe final					X	X
Publicación de resultados						X

VIII. ANEXOS

- Anexo 1: Definición operacional de variables**

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Criterio
Adenocarcinoma de colon metastásico	Covariable/ Categorica	Nominal	Neoplasia primaria de colon con extensión a distancia	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia de colon (Adenocarcinoma) • Estudio de imágenes y/o biopsia de órgano a distancia (Metástasis)
Fenotipo de metabolismo de Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)	Independiente / Categorica	Ordinal	Metabolizador normal	Suma de actividad génica de las 2 variantes alélicas de DPYD: 2 pts.
			Metabolizador intermedio	Suma de actividad génica de las 2 variantes alélicas de DPYD: 1 – 1.5 pts.
			Metabolizador pobre	Suma de actividad génica de las 2 variantes alélicas de DPYD: 0 – 0.5 pts.
Sobrevida global	Dependiente/ Numérica	Continua	Mediana de supervivencia global	Tiempo desde inicio de tratamiento en que la mitad de pacientes siguen vivos (Método de Kaplan-Meier)

- Anexo 2: Formato de recolección de datos - Protocolo SG/ DPYD/MCC**

Datos sociodemográficos	
Numero de Historia Clínica	
Documento de identidad (DNI/CE/Pasaporte)	
Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)	
Sexo (M/F)	
Nacionalidad	

Datos patológicos		
Estudio anatomopatológico	Localización (órgano)	
	Resultado (histología)	
	Fecha (DD/MM/AAAA)	
	Disponibilidad de muestra (Si/No)	
Estudios de extensión	Tipo (Examen de imagen)	
	Sitio(s) de metástasis (órgano)	
	Fecha (DD/MM/AAAA)	
Estadio clínico	TNM (AJCC 8° edición)	
Panel molecular (por IHQ o PCR)	Inestabilidad de Microsatélites Alta (Si/No)	
Condición clínica inicial	Escala ECOG 0-2 (Si/No)	
Tratamiento sistémico	Régimen de quimioterapia	
	Tipo de fluoropirimidina	
	Fecha de inicio (DD/MM/AAAA)	
Comorbilidad	Antecedente oncológico personal	
	Segunda neoplasia sincrónica (Si/No)	
Supervivencia	Fecha de ultimo control en Historia clínica	
	Fecha de defunción (SINADEF)	
	Causa básica de muerte (CIE-10)	

- **Anexo 3: Sondas Taqman® de Thermo Fisher Scientific a utilizar**

Alelo	Nucleótido	ID Sonda Taqman®
DPYD*2A	c.1905+1G>A	C_30633851_20
DPYD*13	c.1679T>G	C_11985548_10
DPYD D949V	c.2846A>T	C_27530948_10
DPYD*HapB3	1129-5923C>G	C_104846637_10
DPYD*HapB3	c.1236G>A	C_25596099_30

- **Anexo 4: Tabla de funcionalidad alélica de mayor evidencia para DPYD**

Alelo	Nucleótido	Puntaje de Actividad génica	Estado funcional
DPYD*1 (Ref.)	Wild type	1	Normal
DPYD*2A	c.1905+1G>A	0	No funcional
DPYD*13	c.1679T>G	0	No funcional
DPYD D949V	c.2846A>T	0.5	Disminuido
DPYD*HapB3	1129-5923C>G	0.5	Disminuido
DPYD*HapB3	c.1236G>A	0.5	Disminuido

- **Anexo 5: Fenotipo funcional de DPD estimado según actividad de alelos**

Genotipo DPYD (Alelo 1 + 2)	Actividad global (Puntaje total)	Fenotipo estimado
2 alelos normales	2 pts.	Metabolizador Normal
1 alelo normal + 1 no funcional; 1 alelo normal + 1 disminuido; 2 alelos disminuidos	1 - 1.5 pts.	Metabolizador Intermedio
2 alelos no funcionales; 1 alelo no funcional + 1 disminuido	0 - 0.5 pts.	Metabolizador Pobre