



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

LATERALIDAD EN CÁNCER DE COLON METASTÁSICO: PERFIL MOLECULAR Y SU RESPUESTA A EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE COLON METASTÁSICO EN PACIENTES DE UN HOSPITAL GENERAL DE LIMA - PERÚ DEL 2020 – 2022.

LATERALITY IN METASTATIC COLON CANCER: MOLECULAR PROFILE AND ITS RESPONSE TO FIRST LINE TREATMENT IN METASTATIC COLON CANCER IN PATIENTS OF GENERAL HOSPITAL FROM LIMA - PERU 2020 – 2022.

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

AUTOR

JOSE ANTONIO TOCTO OCUPA

ASESOR

MIRO MIGUEL ANTONIO RODRIGUEZ INOCENTE

LIMA – PERÚ

2022

Contenido

1.	RESUMEN DEL PROTOCOLO	3
2.	INTRODUCCION	4
3.	OBJETIVOS	6
	3.1. OBJETIVO GENERAL	
	3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	7
	4.1. DISEÑO DE ESTUDIO	
	4.2. POBLACIÓN	
	4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
	4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
	4.5. MUESTRA	
	4.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	8
	4.6.1. VARIABLE INDEPENDIENTE	
	4.6.2. VARIABLE DEPENDIENTE	
	4.7. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	
	4.7.1. TAMIZAJE Y ENROLAMIENTO	
	4.7.2. RECOLECCIÓN DE DATOS	
	4.8. ASPECTOS ETICOS DEL ESTUDIO	
	4.9. PLAN DE ANALISIS	
5.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	11
6.	PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA	
	6.1. PRESUPUESTO	
	6.2. CRONOGRAMA	
7.	ANEXOS	15
	7.1. ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	

1. RESUMEN DEL PROTOCOLO:

RESUMEN

Varios estudios han demostrado una mejora en la esperanza de vida de los pacientes con cáncer de colon en los últimos 15 años, en parte debido al diagnóstico realizado en etapas más tempranas y también al advenimiento de nuevos tratamientos, nuevas terapias, incluidos dos agentes de quimioterapia como irinotecán y oxaliplatino. además de los medicamentos biológicos (1)

Los avances en las técnicas de diagnóstico en patología y biología molecular han cambiado la historia natural de los pacientes con cáncer colon metastásico, lo que permite una mejor selección de terapias y perfiles de pacientes.(2) Debido a las diferentes oportunidades terapéuticas para identificar al mejor candidato para cada terapia, se han realizado análisis retrospectivos de los estudios primarios de cada terapia biológica, evidenciando mayor beneficio en pacientes sin alteración en el perfil molecular , análisis posteriores certificaron este beneficio .Actualmente se conocen varios predictores de respuesta a un determinado tratamiento

En el Perú, los programas incluyen terapias biológicas actualmente utilizadas como tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica o irreseccable; sin embargo, actualmente se desconoce el impacto clínico de estas terapias en ámbito social lo que hace necesario realizar un análisis estas intervenciones terapéuticas en el contexto peruano, teniendo en cuenta los beneficios de tasa de supervivencia global y supervivencia libre de progresión y concienciar sobre el impacto clínico en la evolución natural de la enfermedad.

El objetivo general del presente estudio será determinar la respuesta al tratamiento teniendo en cuenta la Supervivencia Global (SG), la Supervivencia libre de progresión (SLP en base al perfil molecular y su lateralidad en cáncer de colon metastásico .

Palabras clave: cáncer de colon, perfil molecular, supervivencia global y libre de progresión.

2. INTRODUCCION:

Según GLOBOCAN2020 se reportaron más de 1,9 millones de casos nuevos de cáncer colon y 935 000 muertes, lo que representa aproximadamente uno de cada 10 casos y muertes por cáncer. Por lo tanto, ocupa el tercer lugar en términos de incidencia, pero el segundo en términos de mortalidad (4).

Actualmente se conocen algunos factores predictores de respuesta a un tratamiento específico, algunos de ellos son marcadores moleculares, otros son características de localización tumoral entre otros factores de riesgo para la susceptibilidad al cáncer de colon. (5) Los factores genéticos y ambientales se han descrito clásicamente; siendo el más común. síndrome CCR hereditario; un trastorno autosómico dominante asociado con un alto riesgo de cáncer, el síndrome de Lynch (LS) y los adenomas múltiples familiares (PAF).

Los cánceres familiares hereditarios son más comunes, pero en general representan solo el 5 % de los casos de cáncer de colon. (6) .

El ensayo clínico fase III CALGB 80405 presentado en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2016 demostró la importancia de la localización del tumor en el colon y la respuesta a diferentes tipos de tratamiento, debido a la disminución en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global para los tumores de colon derecho independientemente de los tratamientos administrados, esto se debe posiblemente a las características biológicas propias del tumor en esta localización.; por lo tanto el cáncer colon metastásico que surge en el colon derecho o en colon izquierdo tienen un comportamiento clínico y biológico diferente.(7)

La fisiopatología del cáncer de colon implica la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos entre vías que regulan la proliferación celular, la apoptosis y la angiogénesis que podrían explicar los pobres resultados en los pacientes con tumores de colon derecho. (7)

La importancia de la alteración del perfil genético es conocida; tanto así que los pacientes con cáncer colon metastásico tienen una diferencia en la mediana de supervivencia general de 26 vs 30 meses dependiendo si es RAS mutado y no mutado(salvaje) respectivamente (8). La familia de genes RAS (HRAS, NRAS, KRAS) es uno de los grupos de oncogenes más frecuentemente alterados en las neoplasias humanas estando presente en el cáncer de colon en un 40%.(9). Tras su activación, RAS adquiere y estimula múltiples complejos efectores de la red de señalización intracelular, incluidos Raf/MEK/ERK, proteína quinasa activada por mitógeno (MAPKinasas), PI3K/AKT fosfatidilinositol 3 quinasa y proteína Ral – GEF esto explicaría la pobre respuesta a la terapias biológicas en los pacientes que portan mutación a nivel de este gen (10)(11).

Otro punto importante lo constituye la alteración en los genes reparadores e inestabilidad microsatélite en la respuesta al tratamiento; principalmente de inmunoterapia. La inestabilidad microsatélite representa el 5 % en el cáncer de colon metastásico y se asocia con un mejor pronóstico, relacionado con la elevada infiltración de linfocitos observada en estos tumores,

que indica un grado de respuesta inmunológica contra el tumor y su bajo porcentaje de metástasis a órganos distante (12).

No todos los pacientes con inestabilidad microsatélite responden bien a la inmunoterapia, por lo cual surge la pregunta si PDL1 es un marcador que deba ser medido (8). Un estudio chino en el 2019 que involucro 80 pacientes encontró una tasa de supervivencia a 1 año de los pacientes fue del 100% vs 78.6% para los pacientes negativos para PDL1 Y positivos respectivamente, siendo un factor de riesgo que influía en el pronóstico, independientemente de la diferenciación tumoral y estadio metastásico (13).

Como resultado de estos múltiples estudios, algunos con resultados contradictorios y teniendo en cuenta que la mayoría de ellos realizaron análisis posteriores con respecto a el perfil molecular y el beneficio clínico, se hace necesario realizar un estudio de eficacia y seguridad sobre el tratamiento de quimioterapia en combinación con terapias biológicas (cetuximab, panitumumab y bevacizumab) para el cáncer de colon metastásico en primera línea, en pacientes con alteración del perfil genético y la lateralidad como factores predictivos de respuesta(14).

En el Perú el acceso a terapias biológicas en el sector público está limitado, debido al alto costo de las mismas, por lo cual muchos hospitales no tienen acceso. A esto se debe añadir que los estudios realizados son en población norteamericana, europea y asiática, con algunos reportes en nuestro medio, debido a lo cual resulta imperativo la realización de estudios en nuestra población que contribuyan a optimizar el tratamiento de la enfermedad.

Por lo cual se plantea este estudio tipo retrospectivo, donde se evaluará la importancia del perfil genético y la lateralidad a el tratamiento de primera línea en cáncer de colon metastásico disponible en un hospital público de Lima, que evidenciará las bases para más trabajos a priori.

3. OBJETIVOS

3.1.PRINCIPALES

- Determinar el perfil molecular y su respuesta a el tratamiento la primera línea en cáncer de colon metastásico en pacientes con cáncer de colon metastásico identificados en el hospital Cayetano Heredia en el periodo 2020 – 2022.

3.2.SECUNDARIOS

- Identificar la incidencia de las alteraciones en el perfil molecular (gen Ras, Braf, inestabilidad de micro satélites, PDL1) en el cáncer de colon metastásico durante el periodo 2020 al 2022 en el hospital Cayetano Heredia.
- Determinar la frecuencia de la alteración del perfil molecular según lateralidad (derecho e izquierdo) en el cáncer de colon metastásico durante el periodo 2020 al 2022 en el hospital Cayetano Heredia.
- Determinar la sobrevida global en pacientes con alteración del perfil molecular (gen Ras, Braf, inestabilidad de micro satélites, PDL1) en el cáncer de colon metastásico durante el periodo 2020 al 2022 en el hospital Cayetano Heredia.
- Definir el tiempo a la progresión en pacientes con alteración del perfil molecular (gen Ras, Braf, inestabilidad de micro satélites, PDL1) en el cáncer de colon metastásico durante el periodo 2020 al 2022 en el hospital Cayetano Heredia.
- Precisar el impacto de la lateralidad en el cáncer de colon metastásico en la primera línea de tratamiento durante el periodo 2020 al 2022 en el hospital Cayetano Heredia.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño del estudio:

Observacional, longitudinal y retrospectivo

4.2. Población:

Los pacientes diagnosticados de neoplasia colon avanzado desde el año 2020 al 2022 en el hospital Cayetano Heredia

4.3. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Cáncer de colon en estadio clínico IV.
- Confirmación anatomopatológica del adenocarcinoma de colon
- Edad >18
- Perfil molecular completo
- Haber completado mínimo 3 meses de tratamiento de primera línea hasta el año de seguimiento.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Otra neoplasia maligna sincrónica con necesidad de tratamiento activo
- Estado funcional: ECOG >2

4.5. Muestra:

Se evaluará las historias clínicas correspondientes a los pacientes con cáncer de colon metastásico, ingresando aquellos que cumplan los criterios de inclusión.

4.6. Definición operacional de variables:

	Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Categorías	Valores
Variables dependientes	Sobrevida global	Numérica Continua	Tiempo de supervivencia transcurrido entre el inicio de tratamiento sistémico y la presentación del evento muerte o ultimo seguimiento..	Números reales positivos en meses	Números Reales positivos
	Sobrevida libre de progresión	Numérica Continua	Tiempo de supervivencia transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta la presentación del evento recaída.	Números reales positivos en meses	Números Reales positivos
Variables independientes	Sexo	Dicotómica	Sexo del paciente	Masculino	1
				Femenino	2
	Edad	Numérica Discreta	Edad del paciente al momento del diagnóstico patológico	Enteros Positivos	Enteros Positivos
	Lateralidad	Categoría Nominal	Lado de cáncer colon en diagnóstico patológico	Derecho	0
Izquierdo				1	

	Mutación BRAF	Categoría Nominal	Resultado test	Positivo	0
				Negativo	1
	Mutación KRAS	Categoría Nominal	Resultado test	Positivo	0
				Negativo	1
	Mutación NRAS	Categoría Nominal	Resultado test	Positivo	0
				Negativo	1
	Inestabilidad de microsatélites por inmunohistoquímica	Categoría Nominal	Resultado test	Estable	0
				Inestable	1
	Inmunohistoquímica de PDL1	Categoría Nominal	Resultado test	>1%	0
				<1%	1

4.7. Procedimientos y Técnicas:

El investigador principal obtendrá los datos pertinentes de las historias clínicas a través de una hoja de datos clínicos relacionados a el tumor: edad , sexo , fecha del diagnóstico histológico confirmado, perfil molecular (test del gen Ras ,Braf ,PDL1 , IM)en las muestras ,fecha de inicio de tratamiento , tiempo de tratamiento y evolución clínica a través del tiempo hasta la progresión .

4.8. Ética del estudio

El estudio no incluye ningún riesgo para el paciente, debido a que la información clínica obtenida de la historia clínica será codificada en un banco de datos de identidades de tal forma que los nombres de los pacientes no aparezcan. El manejo de esta información es responsabilidad directa del Investigador principal, quien es el único que ha obtendrá y guardará los datos previa aceptación de los Comités de Bioética de Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia, de la forma más conveniente (en una sola computadora y con claves solo conocidas por el).

4.9. Plan de análisis:

4.9.1. Análisis estadístico:

Debido a la relevancia de las mutaciones, se evaluará la frecuencia y el impacto en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, las cuales se recopilarán en el programa Excel y se utilizará STATA v16 para realizar el análisis de datos.

Estadísticas descriptivas:Medidas de tendencia central: mediana y media. La variabilidad: Desviación estándar, coeficiente de variación. La sobrevida global y libre de progresión se graficarán mediante la curva de Kaplan-Meier

Inferencia estadística: El análisis de dos variables se realizará usando el Test Log-rank, Breslow o Tarone-ware según la naturaleza de las variables. El nivel de confianza será de 95% y se aceptaran valores estadísticamente significativos si valor de $p < 0.05$, desarrollándose un modelo de riesgo proporcional de COX para estudiar las variables que afectan la supervivencia.

5. Referencias bibliográficas

1. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone. as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2000 Mar 25 [cited 2022 Feb 2];355(9209):1041–7. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673600020341/fulltext>
2. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 21;26(21):3523–9.
3. Vittal A, Middinti A, Kasi Loknath Kumar A. Are All Mutations the Same? A Rare Case Report of Coexisting Mutually Exclusive KRAS and BRAF Mutations in a Patient with Metastatic Colon Adenocarcinoma. *Case Rep Oncol Med*. 2017;2017:1–3.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Feb 2];71(3):209–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>
5. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1086–95.
6. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 [cited 2022 Feb 2];104(5):1535–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8482467/>
7. Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 13;37(14):1217–27.
8. Oliveira AF, Bretes L, Furtado I. Review of PD-1/PD-L1 inhibitors in metastatic DMMR/MSI-H colorectal cancer. *Front Oncol*. 2019;9(MAY):396.
9. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):753–62.

10. Midthun L, Shaheen S, Deisch J, Senthil M, Tsai J, Hsueh CT. Concomitant KRAS and BRAF mutations in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 26];10(3):577. Available from: [/pmc/articles/PMC6534722/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811112/)
11. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2012 May 15 [cited 2022 Feb 2];72(10):2457. Available from: [/pmc/articles/PMC3354961/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311112/)
12. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2022 Feb 2];20(20):5322–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139339/>
13. Shan T, Chen S, Wu T, Yang Y, Li S, Chen X. PD-L1 expression in colon cancer and its relationship with clinical prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 2];12(5):1764. Available from: [/pmc/articles/PMC6947132/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811112/)
14. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 2 [cited 2022 Feb 2];360(14):1408–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19339720/>

6. Presupuesto y Cronograma

Ítem	Costo	Cantidad	Total
Personal humano	s/.0	1	S/.0
Fotocopias	S/.0.10	400	S/. 40.00
Transporte	S/. 10.00	20	S/. 200.00
Viáticos	S/. 10.00	20	S/. 200.00
Total	-	-	S/.440.00

2022

Actividad	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Diseño del Proyecto	x					
Aprobación proyecto		x	x			
Recolección de Datos				x		
Análisis de Datos					x	
Elaboración del Informe final						x

7. Anexos

Ficha de recoleccion de datos	
1. Código:	2. ECOG :
3. Edad	4. Lineas de quimioterapia:
5. Sexo: M F	6. Lado de cáncer de colon : 6.1. Derecho: 6.2. Izquierdo :
7. OBSERVACIONES: 7.1. Fecha de diagnóstico: 7.2. Fecha de progresión: 7.3. Fecha de defunción :	8. MUTACION DE LA ENFERMEDAD: 8.1. KRAS 8.2. NRAS 8.3. BRAF 8.4. INESTABILIDAD MICROSATELITE 8.5. PDL1