

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL MOLECULAR DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE NEOPLÁSICAS DURANTE
LOS AÑOS 2018 A 2020**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

GONZALES VILLELA NICKOLE ELISA

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2022

ASESOR

DR. Yolvi Javier Ocaña Fernández

AGRADECIMIENTO:

A mis padres por su ayuda constante y a
quién ahora está en cielo celebrando mis
logros y se llevó una parte de mi corazón.

DEDICATORIA:

A Dios y de una manera especial a las personas que amo en el mundo; mi familia.

RESUMEN

Introducción: El Cáncer colorrectal (CCR) es una patología multifactorial y multietapa en la que se han descrito la presencia de genes que se encuentran en este tipo de cáncer, por lo que la importancia del perfil genómico radica la utilidad de los tratamientos dirigidos. **Objetivo:** Caracterizar el perfil molecular de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018-2020. **Metodología:** Estudio observacional de tipo descriptivo, retrospectivo. **Resultados:** El 51% de la población fue de sexo femenino, siendo la edad promedio 62 años; el 17% tuvo de antecedente familiar el cáncer de color, predominando como antecedente patológico la hipertensión arterial (19%). El 61% presentó disminución ponderal, al momento de la evaluación el estadio IV fue el que predominó (46%), siendo el lado izquierdo del colon más afectado (45%), con diferencia del 4% del derecho. El 97% fue adenocarcinoma, siendo 59% de tipo tubular. El 46% fue KRAS, 2% NRAS y 8% BRAF con respecto al estado mutacional. **Conclusiones:** El perfil molecular más frecuente fue el KRAS, siendo el sexo femenino más afectado con edad promedio de 62 años.

Palabras clave: Cáncer, tipificación molecular, neoplasias colorrectales

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is a multifactorial and multistage pathology in which the presence of genes found in this type of cancer has been described, so the importance of genomic profiling lies in the usefulness of targeted treatments. **Objective:** Characterize the molecular profile of patients diagnosed with colorectal cancer treated at the National Institute of Neoplastic Diseases during the years 2018-2020. **Methodology:** Descriptive, cross-sectional, retrospective observational study. **Results:** 51% were female, being the average age of 62 years old; 17% had a family history of colon cancer, with arterial hypertension predominating as a pathological antecedent (19%); 61% presented weight reduction, at the time of evaluation stage IV was the one that predominated (46%), being the left side (45%) most affected, with difference of 4% of the right. 97% were adenocarcinoma, 59% of which were tubular. 46% was KRAS, 2% NRAS and 8% BRAF regarding to mutational status. **Conclusions:** The most frequent molecular profile were KRAS, NRAS AND BRAF, being the females the most affected with an average age of 62 years.

Keywords: Cancer, molecular typing, colorectal neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El Cáncer colorrectal (CCR) es una patología multifactorial y multietapa. A lo largo del tiempo en el que se ha venido investigando este cáncer, se ha descrito y clasificado en dos tipos de acuerdo a la diversidad de su mutación genómica: el CCR asociado a colitis (CAC) y el CCR esporádico (SCC). El CAC siempre está vinculado a la enfermedad inflamatoria intestinal, fenotipo presentado en la población joven, mientras que el SCC se caracteriza por no ser hereditario. Respecto a su etiología, diversas cohortes y estudios en modelos animales han confirmado la influencia de los factores genéticos y factores de riesgo ambientales, tales como la diabetes mellitus, obesidad, falta de actividad física, hábitos alimentarios (dieta rica en grasas y carnes rojas, procesadas), hábitos nocivos (tabaquismo), antecedentes médicos-quirúrgicos (colecistectomía). Estudios más recientes postulan cierta influencia de la microbiota intestinal. ^(1,2)
(7,8)

La vía por la cual se genere la neoplasia dependerá del gen implicado, una alteración del gen supresor de tumores (*APC* o *KRAS*) ejecutará la vía supresora. Caso contrario, si la mutación se desarrolla a nivel de los genes reparadores (*MLH1* o *MLH2*) desarrollará la vía mutacional. En los casos de la no expresión de los genes por factores epigenéticos el cáncer se llevará a cabo por la vía de metilación. La importancia del perfil genómico radica la utilidad de los tratamientos dirigidos. Estudios han observado que en la mitad de los pacientes con CCR metastásico de naturaleza *KRAS/NRAS/BRAF* el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del factor de crecimiento epitelial (*EGFR*) en conjunto a la quimioterapia prolongó la supervivencia de 2 a 4 meses en comparación a la quimioterapia sola. Para los pacientes con la mutación *BRAF V600E* el uso combinado de inhibidores *BRAF* y *EGFR* extendió en cuatro meses la supervivencia en comparación del tratamiento estándar para un 10% de los pacientes. El 5% de pacientes con inestabilidad de microsatélites

(numerosas inserciones o deleciones en unidades de ADN repetitivas) o deficiencia en la reparación de los desajustes el uso de inmunoterapia podría ser el tratamiento ideal con resultados prometedores como un incremento en la media de supervivencia de 31.4 meses. Sin embargo, para pacientes con mutaciones *KRAS* o *NRAS* aún no se han desarrollado terapias dirigidas efectivas, mostrando resistencia para las terapias actuales. Debido al diagnóstico tardío, el CCR presenta un mal pronóstico de sobrevida, sin embargo, para los estadios iniciales se presenta un pronóstico de vida más alentador. ^(3,4) (12,13)

El objetivo principal del presente estudio consistió en Caracterizar el perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.

A lo largo de la presente tesis se irá abarcando en sus respectivos capítulos el planteamiento del problema, los objetivos e hipótesis, el sustento teórico de estos, la metodología a utilizar, seguido por los resultados, discusiones, conclusiones y recomendaciones.

INDICE

CARATULA.....	i
ASESOR.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
INTRODUCCION.....	vii
INDICE.....	ix
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA GRÁFICOS.....	xii
LISTA DE ANEXOS.....	xiii
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
1.2.1. PROBLEMA GENERAL.....	3
1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS.....	3
1.3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	5
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.6. OBJETIVOS.....	5
1.6.1. OBJETIVO GENERAL.....	5
1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
1.7. PROPÓSITO	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. ANTECEDENTES DE LOS ESTUDIOS	7
2.2. BASES TEÓRICAS	11
2.3. MARCO CONCEPTUAL.....	23

2.4 HIPÓTESIS	25
2.5 VARIABLES.....	25
2.6 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES.....	26
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	28
3. 1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	28
3.1. 1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	28
3. 1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	28
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	28
3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	29
3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	30
3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	30
3.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	30
CAPÍTULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS	31
4.1 RESULTADOS	31
4.2. DISCUSIONES.....	50
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	54
5.1. CONCLUSIONES.....	54
5.2. RECOMENDACIONES.....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
ANEXOS.....	69

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 01	Características sociodemográficas.....	31
Tabla N° 02	Antecedentes médicos personales y familiares	32
Tabla N° 03	Características clínico - patológicas.....	33
Tabla N° 04	Estado mutacional	35
Tabla N° 05	Perfil molecular. Mutación <i>KRAS</i>	39
Tabla N° 06	Perfil Molecular. Mutación <i>NRAS</i>	40
Tabla N° 07	Perfil Molecular. Mutación <i>BRAF</i>	41

LISTA DE GRAFICOS

GRAFICO N° 01	Distribución de casos según característica mutacional.....	36
GRAFICO N° 02	Distribución de casos según mutación y sexo	42
GRAFICO N° 03	Distribución de casos según edad y sexo.....	43
GRAFICO N° 04	Distribución de antecedentes familiares según mutación.....	44
GRAFICO N° 05	Distribución de casos antecedentes patológicos según mutación....	45
GRAFICO N° 06	Distribución de casos de sangrado según mutación	46
GRAFICO N° 07	Distribución de casos de disminución ponderal según mutación	47
GRAFICO N° 08	Distribución de casos según estadio clínico y mutación.....	48
GRAFICO N° 09	Distribución de casos según localización del tumor y mutación	49
GRAFICO N° 10	Distribución de casos según subtipo histológico y mutación	50

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N° 01 Cuadro de operacionalización de variables (variable principal)..	69
ANEXO N°02 Cuadro de operacionalización de variables (variables secundarias).....	71
ANEXO N° 03 Ficha de recolección de datos.....	75
ANEXO N° 04 Matriz de consistencia.....	78
ANEXO N° 05 Validación de instrumento por experto.....	84

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pese a los grandes avances en materia preventiva y terapéutica, el cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de mortalidad en el contexto de cáncer a nivel mundial. Es considerado el segundo cáncer más frecuente y la tercera causa más común de mortalidad por cáncer. Se calcula que entre el 70 a 75% de personas con diagnóstico de CCR metastásico presentan una supervivencia mayor al año, de 30 a 35% mayor a tres años, y menos del 20% pasado los cinco años después del diagnóstico. ⁽¹⁻³⁾

Diversos estudios han demostrado grandes diferencias en la incidencia de esta patología entre los países desarrollados y los que se encuentran en vías de desarrollo, siendo muy superior en estos. Respecto a esta problemática, a nivel de Perú el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades reportó que en el año 2020 el cáncer colorrectal ocupó en quinto lugar en incidencia. Según información recopilada por Vallejos-Sologuren A. y *col.*, para el año 2018, el CCR ocupó el cuarto lugar en mortalidad para hombres y el sexto para las mujeres. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) presentó el Registro de Cáncer a nivel de Lima Metropolitana en el cual para el periodo 2010 – 2012, la incidencia de CCR fue de 10,8 casos por cien mil habitantes, y una mortalidad de 5,4 fallecidos por cien mil habitantes. ⁽⁴⁻⁶⁾

El CCR es una patología multifactorial y multietapa. A lo largo del tiempo en el que se ha venido investigando este cáncer, se ha descrito y clasificado en dos tipos de acuerdo a la diversidad de su mutación genómica: el CCR asociado a colitis (CAC) y el CCR esporádico (SCC). El CAC siempre está vinculado a la enfermedad inflamatoria intestinal, fenotipo presentado en la población joven, mientras que el SCC se caracteriza por no ser hereditario. Respecto a su

etiología, diversas cohortes y estudios en modelos animales han confirmado la influencia de los factores genéticos y factores de riesgo ambientales, tales como la diabetes mellitus, obesidad, falta de actividad física, hábitos alimentarios (dieta rica en grasas y carnes rojas, procesadas), hábitos nocivos (tabaquismo), antecedentes médicos-quirúrgicos (colecistectomía). Estudios más recientes postulan cierta influencia de la microbiota intestinal. ^(7,8)

Debido al diagnóstico tardío, el CCR presenta un mal pronóstico de sobrevida, sin embargo, para los estadios iniciales se presenta un pronóstico de vida más alentador.

Debido a esto se vienen investigando mejores métodos de screening, tales como los marcadores microbianos, inmunoquímica fecal, entre otros. Respecto al tratamiento, existe una gran variedad de estos: principalmente la escisión local vía endoscópica y quirúrgica, radioterapia preoperatoria de reducción del estadio, cirugía extensa (enfermedad loco regional y metastásica), quimioterapia paliativa. Además de estos, también se utiliza la terapia dirigida y la inmunoterapia. Actualmente se ha investigado ampliamente la utilidad de la inmunoterapia, dentro de estos los inhibidores de la apoptosis 1 (*PD-1*), encontrando resultados prometedores. Otra área en estudio es la del microambiente tumoral. Ensayos clínicos de los últimos 5 años mencionan han demostrado que perfilar el tratamiento en base a sus características moleculares y patológicas tumorales mejoran la sobrevida, al punto de duplicarla a 3 años en estadios avanzados. ^(2,3,9,10)

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

En base a lo mencionado anteriormente, se puede evidenciar la importancia a la necesidad de investigar esta patología. Por lo que se planteó la siguiente pregunta de investigación.

1.2.1. PROBLEMA GENERAL

¿Cuál es el perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?

1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?
- ¿Cuáles son los antecedentes médicos personales y familiares de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?
- ¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?
- ¿Cuál es el estado mutacional de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?

1.3. JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El pronóstico de este tipo de cáncer se relaciona directamente con el diagnóstico temprano y se evidencia que hay una estrecha relación con la profundidad de invasión a las paredes del órgano, afectación ganglionar, invasión a otros órganos vecinos y metástasis a órganos distantes, por tal motivo la estadificación de la neoplasia permite un adecuado tratamiento y pronóstico.⁽¹¹⁾

La vía por la cual se genere la neoplasia dependerá del gen implicado, una alteración del gen supresor de tumores (*APC* o *KRAS*) ejecutará la vía

supresora. Caso contrario, si la mutación se desarrolla a nivel de los genes reparadores (*MLH1* o *MLH2*) desarrollará la vía mutacional. En los casos de la no expresión de los genes por factores epigenéticos el cáncer se llevará a cabo por la vía de metilación. La importancia del perfil genómico radica la utilidad de los tratamientos dirigidos. Estudios han observado que en la mitad de los pacientes con CCR metastásico de naturaleza *KRAS/NRAS/BRAF* el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor del factor de crecimiento epitelial (*EGFR*) en conjunto a la quimioterapia prolongó la supervivencia de 2 a 4 meses en comparación a la quimioterapia sola. Para los pacientes con la mutación *BRAF V600E* el uso combinado de inhibidores *BRAF* y *EGFR* extendió en cuatro meses la supervivencia en comparación del tratamiento estándar para un 10% de los pacientes. El 5% de pacientes con inestabilidad de microsatélites (numerosas inserciones o deleciones en unidades de ADN repetitivas) o deficiencia en la reparación de los desajustes el uso de inmunoterapia podría ser el tratamiento ideal con resultados prometedores como un incremento en la media de supervivencia de 31.4 meses. Sin embargo, para pacientes con mutaciones *KRAS* o *NRAS* aún no se han desarrollado terapias dirigidas efectivas, mostrando resistencia para las terapias actuales.^(12,13)

La demora en el diagnóstico es una de las principales causas en cuanto a complicaciones, dando como resultado mal pronóstico y aumentando de manera considerable la mortalidad⁽¹⁴⁾.

Debido a esto, se consideró de gran importancia realizar una adecuada caracterización de los mecanismos genéticos/moleculares, epigenéticos y ambientales relacionados al cáncer colorrectal, permitiendo un adecuado entendimiento de sus bases, lo que conllevaría a un mejor diagnóstico genético y por consiguiente el diagnóstico temprano en familias de alto riesgo. Además de ello, abriría el camino para el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos más eficaces aumentando la supervivencia de los pacientes.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

La presente investigación se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el cual se encuentra ubicado en la ciudad de Lima, Perú. El INEN es un centro de referencia nacional de pacientes con patologías oncológicas. La información recopilada fue en base a datos de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el INEN extraídas de la base secundaria del proyecto “Caracterización de la microbiota intestinal como factor pronóstico asociado a alteraciones moleculares en pacientes con cáncer colorrectal”.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Teniendo en cuenta el diseño metodológico e instrumentos se presentaron las siguientes limitaciones:

- Datos faltantes en la base de datos primaria.
- Información irreal o incoherente.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.

1.6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.

- Explorar los antecedentes médicos personales y familiares de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.
- Determinar las características clínico-patológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.
- Determinar el estado mutacional de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.

1.7. PROPÓSITO

La realización de la presente investigación tuvo como finalidad la caracterización de los mecanismos genéticos/moleculares, epigenéticos y ambientales relacionados al cáncer colorrectal, permitiendo un adecuado entendimiento de sus bases, lo que conllevaría a un mejor diagnóstico genético y por consiguiente el diagnóstico temprano en familias de alto riesgo.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LOS ESTUDIOS

ANTECEDENTES NACIONALES

1) La Sociedad de Gastroenterología de Perú (2017) publicó un artículo donde describe el cáncer colorrectal en jóvenes adultos, determinando las características clínicas y epidemiológicas de los evaluados, estos resultados fueron analizados estadísticamente de forma descriptiva por la dirección general de epidemiología; durante los años del 2006 al 2014, mediante la ayuda del programa de vigilancia de enfermedades no transmisibles. En este estudio se reportaron 1261 casos que oscilaban entre los 20 a 49 años, del total, se encontró que 640 fueron del género femenino y 621 del masculino. Se evidenció mayor prevalencia en el grupo de 40 a 49 años mostrando un 60.3%, seguido por el grupo de 30 a 39 años que obtuvo un 27.5% y el restante 12.2%, estuvo conformado por el grupo de 20 a 29 años. En lo que respecta a la localización, se evidenció que el 63.7% fueron tumores de colon y el restante 36.3% fueron tumores de recto y unión rectosigmoidea. De esta distribución, se obtuvo que: el 33.4% se localizaron en el recto, el 11.9% correspondieron al colon sigmoides, el 10.7% al colon ascendente, el 4% al colon descendente, el 2.9% a la unión rectosigmoidea, y finalmente, el 27.2% fueron catalogados como tumores de colon no especificados. ⁽¹⁰⁾

2) Enrique Machicado y col., en su estudio “Localización y clínica asociada al cáncer de colon. Hospital Nacional Arzobispo Loayza: 2009-2013”, evaluaron a 114 pacientes internados en el área de cirugía general del HNAL entre mayo del 2009 y setiembre del 2012, con el diagnóstico de neoplasia maligna primaria de colon. El estudio, tuvo como objetivo determinar la sintomatología y las características patológicas laboratoriales asociadas a la localización del cáncer de colon, de ello se obtuvo que sólo 42 pacientes fueron incluidos finalmente

debido a los criterios de inclusión y exclusión, con esto, los autores evidenciaron el predominó del sexo femenino, además, encontraron que el tipo histológico en todos los casos, fue adenocarcinoma, la distribución en el colon fue, en el derecho un 61.9% y en el izquierdo fue de 33.3%, y mixto 4.8%. La clínica más prevalente fue dolor abdominal con un 76.2%, la pérdida de peso con 69% y la presencia de anemia fue en un 64%. ⁽¹¹⁾

3) Los autores Avendaño M, Elgegren J. en su investigación titulada “Factores de riesgos asociados a cáncer de colon en pacientes atendidos en hospitales de Iquitos, 2008 – 2012” tuvieron como objetivo determinar la asociación entre el cáncer de colon y los factores de riesgo en los centros de apoyo y los hospitales en la ciudad de Iquitos. El estudio evaluó 28 historias clínicas, de las cuales, 14 fueron diagnosticados con cáncer de colon y las restantes 14 no fueron registrados como cáncer de colon. Obtuvieron como resultado la predominancia del género femenino con un 78.6%, además se evidencio que la mitad (50%) fueron adultos mayores, en lo que respecta al cáncer, se mostró prevalencia del estadio I con un 57,1%, la sintomatología más frecuente fue; dolor abdominal en un 50%, estreñimiento 7.1%, melena 21.4; como antecedentes se obtuvo que el 14.3% tenía el hábito de tabaquismo, además el 21,6% presentaba hipertensión arterial. En el estudio, no se evidencio relación estadísticamente significativa entre el cáncer de colon y: el hábito de fumar ($p=0,877$), Hipertensión Arterial ($p=0,827$); Diabetes Mellitus ($p=0,172$); Sexo ($p=0,194$). Solo se mostraron datos significativos al compararlos con la edad. Concluyendo que a mayor edad es un riesgo para el cáncer de colon. ⁽¹²⁾

4) Los investigadores Parra-Pérez V. y *col.* En su publicación titulada “Factores relacionados a neoplasia avanzada colorrectal en el Policlínico Peruano Japonés. 2015”. Realizada durante enero y julio del año 2012 en el Policlínico Peruano Japonés, tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a una neoplasia avanzada y a la neoplasia avanzada proximal. Su

estudio se realizó en 846 pacientes, de ellos, 108 pacientes fueron diagnosticaron con neoplasia avanzada y 55 los diagnosticaron con neoplasia avanzada proximal. Luego de realizar el análisis multivariado, para la neoplasia avanzada, obtuvieron como factores asociados a la avanzada a la edad y el género masculino. Mientras que, al tener en cuenta a la neoplasia avanzada proximal, se asoció a la edad (60-69 años) y la neoplasia avanzada distal. ⁽¹³⁾

5) Castro M, y *col.* (2014), analizaron los factores predisponentes del cáncer colon-rectal en el INEN – Perú. Se realizó la investigación de 86 casos de los cuales se obtuvo que del género femenino fueron 59,3%, los menores de 50 años el 69,8%. En lo que respecta al cáncer, el 60,5% presentaron cáncer colon rectal único y el 23% registró más de un cáncer. Según los antecedentes, el 32,6% tenían familiares con patrones de herencia autosómico dominante para este tipo de cáncer. Conforme los criterios genéticos, se evidencio síndromes genéticos asociados a este cáncer en un 93,1%, siendo el 34% correspondientes a síndromes de poliposis de colon. ⁽¹⁴⁾

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

1) Afanador et al. realizaron la investigación titulada “Caracterización molecular del cáncer colorrectal”. La muestra de la investigación estuvo conformada por 44 pacientes, 27 pacientes del sexo femenino y 17 del sexo contrario, con diagnóstico de cáncer colorrectal esporádico, del departamento de Antioquia, Colombia; analizando las mutaciones en los genes *APC*, *KRAS*, *TP53* y *BRAF* por medio de la secuenciación de Sanger. El estudio concluyó que la frecuencia de mutación de los genes *APC*, *KRAS* y *TP53* fue de 18%, 25% y 4%, respectivamente, siendo el lado derecho el sitio con mayor frecuencia en presencia de los genes mutados. ⁽¹⁵⁾

- 2) Tapia Santos et al. realizaron un estudio de investigación el cual se titulaba “Caracterización molecular de cáncer colorrectal” en el cual mediante el panel NGS se pudo concluir que los diferentes tumores desarrollados en el paciente podrían ser de un origen común o distinto, presentando en el estudio heterogeneidad intertumoral, presentando las siguientes variantes somáticas en los genes : *APC* (49%), *KRAS* (42%) y *P53* (28%), también mencionan que la vía de señalización más afectada fue el *RAS* con 56%, seguida del *WNT*. ⁽¹⁶⁾

- 3) Arévalo-Rojas et al. en el estudio titulado “Prevalencia de la mutación del gen Ras en tumores colorrectales en Córdoba. Estudio Multicéntrico”, se estudiaron 79 biopsias en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal entre los años 2015-2018, mediante el kit *KRAS* y *NRAS* de Entrogen para detectar alteraciones genéticas por medio de PCR, en las cuales se obtuvo como resultado que en el gen *NRAS* no se presentaron mutaciones, a diferencia del *KRAS* que describían que los pacientes de 70 años presentaban más mutaciones en un 40%, a diferencia de los menores de 20 años que presentaban un 20%;o en cuanto al sexo el género masculino presentó en 60% mutaciones y de acuerdo a su localización, el lado derecho fue el que más presentaba el gen mutado *KRAS* ⁽¹⁷⁾

- 4) Lee W et al. en su artículo “Cigarrillos, alcohol, café y cafeína como factores de riesgo para los pólipos adenomatosos colorrectales”, realizado en New York, tuvo como objetivo asociar los pólipos adenomatosos colorrectales, al tabaquismo, alcohol, café y a la cafeína. El estudio evaluó a 271 pacientes diagnosticados con pólipos adenomatosos colorrectales confirmados por colonoscopia. En sus resultados muestran un riesgo significativo para el consumo de cigarrillos en hombre y el consumo de café en mujeres. ⁽¹⁸⁾

5) González-Gutierrez et al. en su artículo titulado “Caracterización de pacientes operados de cáncer colorrectal. Cienfuegos, 2014 a 2016”. El cual fue un estudio de casos, menciona que la edad predominante fue entre los 60-70 años, siendo el género masculino con mayor prevalencia, teniendo como principales factores de riesgo a los hábitos nocivos (28%) y el cáncer de colon (20%), con respecto a la localización tumoral el recto (recto superior) predominó en 40%, seguido del colon derecho. Las sintomatologías más usuales fueron los cambios del hábito intestinal, palidez; de acuerdo al tipo histológico: el adenocarcinoma diferenciado y por último el estadio tumoral fue el IIA, tanto para tumores de colon como de recto. ⁽¹⁹⁾

2.2. BASES TEÓRICAS

FUNDAMENTOS TEÓRICOS DEL CÁNCER COLORRECTAL

ENFOQUE TEÓRICO

El cáncer es una patología que ha acompañado a la humanidad desde tiempos inmemorables, los primeros casos reportados se dieron durante el antiguo Egipto (1600 antes de cristo). En base a estos reportes se puede conocer que los tipos de cáncer más frecuentes para aquella época fueron el de mama y útero. Es también durante este periodo que se le acuña la asociación con el cangrejo debido a que esta enfermedad es tan dura como el caparazón de estos. Las primeras investigaciones respecto a esta patología señalaban diversas etiologías causantes, dentro de ellas se mencionan las siguientes: parasitosis, procesos inflamatorios crónicos; aberraciones nucleares; herencia; alteraciones metabólicas. Descubrimientos recientes han ayudado esclarecer mejor la génesis del cáncer, estableciendo diversos mecanismos

fisiopatológicos a nivel celular y molecular, además de como el ambiente externo puede influenciar en estos. ^(20,21)

En el proceso de carcinogénesis los mecanismos genéticos y epigenéticos juegan un rol protagónico. El cambio fenotípico celular, el cual consiste en el cambio de una célula normal a una célula neoplásica requiere de una serie de mutaciones en distintos genes, proceso que toma una gran cantidad de tiempo desde la exposición del agente carcinógeno hasta la formación neoplásica (por lo general años). El inicio del cáncer se da de forma monoclonal, es decir, comienza con la alteración de una sola célula. Dicha célula elude los mecanismos de control celular volviéndose anárquica, con lo que inicia el ciclo de creación de más células anárquicas, los cuales a su vez inducirían a modificaciones similares en las células colindantes. Las células neoplásicas no solo son inducidas por exposición a carcinógenos, a lo largo del ciclo celular, durante el proceso de división pueden generarse errores por cada duplicación, estos errores se van acumulando, constituyendo un factor de riesgo intrínseco, además de este cabe mencionar la influencia genotóxica producida por el exceso de los radicales libres. Estas mutaciones a nivel genético conllevan a la alteración de los productos que codifican al gen, dando origen a cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinativas; los cánceres esporádicos, en las cuales dichas alteraciones genéticas están influenciadas de los mutágenos ambientales (exposición a radiaciones, sustancias químicas, infecciones virales, etc). ⁽²¹⁻²³⁾

En los factores no hereditarios, la mutación genética conlleva a consecuencias metabólicas las cuales guiarían a una ruta hacia la carcinogénesis. Más del 80 por ciento de los casos no hereditarios se deben al factor ambiental, confirmado por la gran cantidad de agentes químicos y físicos descubiertos a los cuales se les atribuye potencial carcinógeno para diversa cantidad de cánceres tales como el cigarro (ca. pulmón), aminas aromáticas (ca. de vejiga), aflatoxina (ca.

hígado) y el benceno (leucemias). Los agentes químicos podrían presentar un mecanismo enzimático inhibitorio o activador facilitando el daño genómico, además de activar diversos oncogenes. Diversos estudios mencionan que en la nutrición juega un rol importante, estos han observado que en la alimentación habitual de algunas personas se ingieren mutágenos, los cuales son detoxificados mediante procesos adaptativos del individuo. ^(22,24)

Producto de las grandes cantidades de investigaciones es que se ha podido conocer los mecanismos de alteración genética, estos son dos: Genético, las alteraciones son estructurales en el genoma, debido a cambios en la disposición de los genes o sus bases nitrogenadas (mutaciones, translocaciones o deleciones); Epigenético: este consta de alteraciones moleculares a nivel enzimático o de sus sustratos como la metilación de bases. Este mecanismo por lo general altera ambos alelos, la hipometilación conlleva a la mayor expresión genética, por lo tanto, a mayor enzima metiltransferasa mayor expresión de oncogenes, la literatura refiere que esta enzima se encuentra incrementada en los tejidos neoplásicos. ^(25,26)

COMPONENTES TEÓRICOS

CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) está conformado por todos aquellos tumores localizados en el intestino grueso, estos pueden ubicarse desde la válvula ileocecal hasta el recto. Es considerada una de las primeras causas de mortalidad en pacientes con cáncer a nivel mundial, ocupando el tercer lugar. Las estadísticas mundiales refieren que al año se presentan más de 1,85 millones de casos y 850 mil muertes por esta causa. Además, se menciona que de los pacientes recientemente diagnosticados de CCR aproximadamente la quinta parte se encuentran en estadio metastásico al momento del diagnóstico,

así mismo, la quinta parte que presenta la tumoración localizada terminará diseminándose al resto de órganos cercanos. El CCR es uno de los cánceres más frecuentes del adulto mayor, aproximadamente el 90% de los casos son diagnosticados en pacientes mayores a los 55 años. Sin embargo, la literatura científica refiere observar un marcado aumento en la población adolescente y adultos jóvenes. ^(27,28)

FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios han observado que mayor prevalencia en pacientes masculinos y el aumento de la edad, demostrándose asociación estadística para contraer CCR. Los factores de riesgo pueden subdividirse en dos categorías: Modificables y no modificables, dentro de los no modificables podemos considerar los factores hereditarios y como no modificables factores ambientales. Los antecedentes familiares de CCR está presente en el 10 a 20 por ciento de los pacientes con este cáncer, con riesgo variable dependiendo del número y grado de familiares con antecedente. Estudios en gemelos y familiares han estimado una heredabilidad del 12 al 35 %, otros estudios han identificado exitosamente los genes susceptibles al CCR (polimorfismos comunes de un solo nucleótido). Dentro de los pacientes con CCR el 5 a 7% se ve afectado por un síndrome de CCR hereditario bien definido. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga data, presencia de adenomas tienen mayor riesgo de CCR. Los síndromes de CCR de tipo hereditario se dividen en los polipósicos y los no polipósicos, estos últimos comprenden el síndrome de Lynch y el cáncer colorrectal familiar. Los polipósicos son diagnosticados al ser detectados los pólipos, sin embargo, el síndrome de Lynch suele ser pasado por alto por la poca cantidad de adenomas presentes en el paciente, debido a esto ahora es de utilidad un estudio molecular del tejido tumoral en pacientes para poder mejorar el diagnóstico de este síndrome. Dentro de los factores ambientales los estilos de vida juegan un factor

importante en el riesgo de padecer CCR, en gran medida los factores modificables. Dentro de estos, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el sobrepeso y el consumo de carnes rojas y procesadas. Otros estudios han observado un papel importante en la flora bacteriana colónica, la infección con especies como *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* podría incrementar el riesgo para CCR. (29–39)

PATOGÉNESIS DEL CCR

Diversas investigaciones sugieren que la mayoría de estos cánceres aparecen a consecuencia de un pólipo. Este empieza como una “cripta aberrante” la cual evoluciona a un pólipo (lesión pre cancerígena), finalmente esta progresa a CCR, este proceso se da en un tiempo aproximado de 10 a 15 años. En la actualidad, se asume que la célula originaria de la mayoría de los cánceres colorrectales es una célula madre, o una similar a esta (stem-cell-like-cell). Estas células son producto de la progresiva acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, las cuales inactivan genes de supresión tumoral y activan oncogenes. Las células madre cancerígenas residen dentro de las criptas colónicas, dando el inicio y posterior mantenimiento al tumor. La investigación de los mecanismos reguladores para estas células madre cancerosas prometen posibles agentes terapéuticos y tratamientos preventivos. (40–42)

Estudios mencionan dos vías principales de lesiones precancerosas. La vía adenoma-carcinoma, también conocida como secuencia de inestabilidad cromosómica, esta se presenta en el 70 a 90% de CCR. La otra vía, conocida como la vía de la neoplasia dentada (the serrated neoplasia pathway), la cual solo se presenta en 10 a 20% de los CCR. Los fenotipos de inestabilidad cromosómica (vía adenoma-carcinoma) se desarrollan después de eventos genómicos generados por una mutación de *APC* (adenomatous poliposis coli),

seguida de la activación *RAS* y pérdida de función de *TP53*. Por otro lado, la vía de la neoplasia dentada está asociada a las mutaciones de genes *RAS*, *RAF*, además de inestabilidad epigenéticas. Esta se encuentra caracterizada por el fenotipo de metilación de isla CpG la cual conlleva cánceres estables e inestables de microsatélites. Otros estudios más recientes han identificado nuevos marcadores y subtipos fenotípicos. ⁽²⁹⁾

CCR IZQUIERDO VS CCR DERECHO

Las características moleculares de cada lado del colon difieren dependiendo del lado (proximal en comparación al distal y recto). Estas diferencias pueden ser moleculares, embriológicas, biológicas y anatómicas. La lateralidad juega un rol importante en el factor metastásico, dándole un uso potencial como marcador predictivo de respuesta a los fármacos anti-EGFR. ^(43,44)

CARACTERÍSTICAS MUTACIONALES Y MOLECULARES DEL CCR

En el año 2014, el cáncer colorrectal fue clasificado en cuatro subtipos moleculares según consenso molecular (CMS 1-4). Los genes o vías implicadas son exclusivas de cada subtipo, el *CMS1* corresponde a la inestabilidad de microsatélites (MSI) inmune, el *CMS2* al tipo canónico, el *CMS3* al tipo metabólico, y el *CMS4* al tipo mesenquimal. Los CCR derechos se presentan con más frecuencia en los tipos metabólicos e inmunes a inestabilidad de microsatélites (MSI). La lateralidad y el estado mutacional (*RAS* o *RAF*) de los tumores son factores que facilitan el uso de diversas opciones terapéuticas, esta clasificación CSM se encuentra en exploración como marcador predictivo y factor pronóstico. ^(45,46)

Diversos estudios observaron que pacientes con CCR metastásico en los cuales los genes *RAS* no presentaban mutaciones respondieron adecuadamente al tratamiento con anti-EGFRs (cetuximab y panitumumab), por lo cual se postuló como posible terapia dirigida a este tipo de pacientes. Estos

fármacos son anticuerpos monoclonales cuyo objetivo es el receptor denominado factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*). Estas vías de señalización influyen en la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular y la angiogénesis. Estudios posteriores plantearon como tratamiento de primera línea para CCR *RAS* nativo, consiguiendo una supervivencia media de 33.1 meses. ⁽⁴⁷⁾

Expertos recomiendan determinar la proteína *RAS* en todos los pacientes que para que estos puedan beneficiarse de una terapia dirigida con anti-*EGFR*. El análisis de los exones de los genes *KRAS* y *NRAS* y su estado mutacional permitirían seleccionar el tratamiento de primera línea en base a estos factores. Estudios han evidenciado que el 60% de los pacientes con CCR metastásico tienen el gen *KRAS* no mutado. Otros estudios mostraron que del 17 a 22% de pacientes con mutación *KRAS* también presentaban mutaciones *RAS*, mostrando beneficio solo en pacientes sin mutación *RAS*, considerándose una terapia ineficiente para *RAS* mutado. ⁽⁴⁷⁾

Mutaciones del gen *BRAF* han sido observados en 5 a 15% de los pacientes con CCR. Esta mutación se considera casi exclusiva de los tumores esporádicos, presentando una fuerte asociación con la vía de inestabilidad de microsatélites. Estudios han demostrado que la mutación *KRAS* y *BRAF* son excluyentes la una de la otra, por lo que cuando uno se encuentra mutado generalmente el otro no lo estará., siendo reportado una mutación conjunta en el 0.02% de casos estudiados. El proto oncogén *BRAF* (por la sigla en inglés de *B-type rapidly accelerated fibrosarcoma*) es miembro de la familia *RAF* quinasa, la cual participa en la señalización que modera la proliferación, diferenciación y la apoptosis. Estudios han observado que la mutación *V600E BRAF* tiene una respuesta disminuida a cetuximab o panitumumab en pacientes con CCR metastásico. ^(48–53)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CCR

La presentación clínica del cáncer colorrectal incluye una gran variedad de signos y síntomas los cuales algunos estar presentes mientras al momento del diagnóstico. Dichos signos y síntomas incluyen rectorragia, o sangrado oculto, cambios en los hábitos intestinales (frecuencia o consistencia de las heces), anemia y dolor abdominal. Sin embargo, el CCR se presenta en su mayoría de casos de forma silente (asintomática) en estadios tempranos, usualmente presentando sintomatología cuando ya se encuentra en estadios avanzados. El sangrado rectal, es un síntoma que se puede presentar tanto en neoplasias benignas como malignas. Por lo que se deben de evaluar otros factores de riesgo que orienten a patología maligna para hacerlo candidato de exámenes más específicos para el descarte del CCR. La rectorragia de novo debe ser tributaria a colonoscopia en pacientes mayores de 45 años. En pacientes menores a esta edad se deben evaluar la presencia de factores de riesgo adicionales (antecedentes familiares de CCR, cambios en los hábitos intestinales, pérdida de peso sin causa aparente, presencia sangre mezclada en las heces (a diferencia de los rastros de sangre en la superficie de las heces).⁽⁵⁴⁾

Respecto a la estadificación del CCR existes muchas clasificaciones, la mayoría de estas incluye información como: La ubicación anatómica del tumor, la estirpe celular, tamaño tumoral, presencia de diseminación a ganglios linfáticos vecinos, presencia de diseminación a distancia, y el grado tumoral (anormalidad celular y probabilidad de crecimiento y diseminación tumoral). El Sistema TNM es una de las clasificaciones más utilizadas, La T hace referencia al tamaño y extensión del tumor principal (este puede ser TX, T0, T1, T2, T3 y T4); La N hace referencia a los ganglios linfáticos regionales (este puede ser NX, N0, N1, N2 y N3); Y por último la M hace referencia a la metástasis a distancia (este puede ser MX, M0 y M1).⁽⁵⁵⁾

La clasificación de estadios clínicos hace uso de la información brindada en el TNM, estos se dividen en 5 grados (0, I, II, III, IV), y cada grado puede estar dividido en varios tipos. El estadio 0, conocido como cáncer in situ, se caracteriza por que las células neoplásicas solo se ubican en la mucosa o en el revestimiento interno del colon o recto. En el estadio I las células neoplásicas atraviesan la mucosa e invaden la muscular del colon o recto (T1 o T2, N0, M0). El estadio II se subdivide en 3 grupos (A, B y C); En el grupo IIA se ha atravesado la pared del colon o recto sin invasión a tejidos o ganglios linfáticos cercanos (T3, N0, M0). En el estadio IIB el cáncer ha llegado hasta el revestimiento abdominal (peritoneo visceral), aún no se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos ni a otras estructuras cercanas (T4a, N0, M0). En el estadio IIC el cáncer se ha extendido invadiendo estructuras cercanas, pero no ha llegado a ganglios linfáticos ni a otras estructuras distales (T4b, N0, M0). El estadio IIIC se encuentra subdividido en tres grupos (A, B y C); En el estadio IIIA el cáncer se ha desarrollado atravesando el revestimiento interno o las capas musculares intestinales, ha tocado de 1 a 3 ganglios linfáticos o 1 ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o recto, pero no se ha diseminado a otros órganos (T1 o T2, N1 o N1c, M0; o T1, N2a, M0). En el estadio IIIB el cáncer se ha desarrollado a través de la pared intestinal o en órganos vecinos y en 1 a 3 ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto. No hay diseminación a distancia (T3 O T4a, N1 O N1C, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0). En el estadio IIIC además de la profundidad de la extensión a nivel del colon, este debe de comprometer 4 a más ganglios linfáticos, pero no órganos distantes (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0). El estadio IV esta subdividido en tres grupos (A, B y c). En el estadio IVA el cáncer se ha diseminado a un solo órgano distante, generalmente el hígado o los pulmones (Cualquier T, cualquier N, M1a). En el estadio IVB la diseminación ha sido a más de 1 órgano distante (cualquier T, cualquier N, M1b). Por último, en el estadio IVC presenta diseminación

peritoneal, también pudo diseminarse a otros órganos distantes (cualquier T, cualquier N, M1c).⁽⁵⁶⁾

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL CCR

Respecto a las características histopatológicas del cáncer colorrectal, la literatura científica las clasifica en tres grupos: Tumores epiteliales, tumores no epiteliales y tumores secundarios. Dentro del grupo de tumores epiteliales encontramos al: Adenocarcinoma, Carcinoma, carcinoide (neoplasia endocrina bien diferenciada) y adenocarcinoma-carcinoide mixto. Dentro de los tumores no epiteliales encontramos: Lipoma, Leiomioma (tumor estromal gastrointestinal), Leiomiosarcoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, Melanoma maligno, y linfomas malignos. Por último, en los tumores secundarios encontramos a los famosos pólipos, estos pueden ser hiperplásicos (metastásicos), Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil. La gran mayoría de neoplasias malignas del tracto digestivo inferior y terminal presentan al adenocarcinoma, estos pueden originarse de pólipos. Los tumores de tipo carcinoide presentan lesiones semejantes al carcinoma, estos pueden incluir también al apéndice. Los carcinomas del colon proximal tienden a crecer de forma exofítica mientras que el colon transversal y descendente de forma endofítica y anular. Los tipos histológicos más frecuentes de pólipos son los hiperplásicos y adenomatosos. Los cánceres pueden clasificarse histológicamente según el grado de preservación de la arquitectura glandular y las características citológicas, estos pueden ser bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados.⁽⁵⁷⁾

PERFIL MOLECULAR

Se denomina perfil molecular al análisis de técnicas de las cuales tienen como fin describir las características que acompañan a las células del cáncer. Los biomarcadores son moléculas que nos permiten evidenciar procesos normales o no frecuentes que ocurren en el sistema humano. Cuando hay presencia de signos que no son habituales en el proceso celular, podrían indicar la presencia de cáncer. Las pruebas moleculares se usan para poder determinar biomarcadores específicos de la enfermedad, que están directamente involucrados, ya sea con la respuesta, la ausencia de ésta o resistencia a algunas opciones de tratamiento. La importancia de esta información radica en el desarrollo de tratamientos dirigidos, las cuales podrían ser diseñados para un determinado perfil tumoral (el término “perfil” hace referencia a una descripción de la información de los genes que se encuentran presentes en las células del cáncer). ⁽⁶⁹⁾

El modelo por el cual se desarrolla el CCR tiene como base principal la acumulación escalonada de alteraciones genéticas como también epigenéticas, conllevando a la secuencia de progresión adenoma- carcinoma; permitiendo que se realicen estudios, de los cuales se logró identificar principales oncogenes y genes supresores de tumores comprometidos en la enfermedad, tales como el *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PI3K* y *APC*; con llevando a diversas alteraciones del ciclo celular , de las cuales son importantes en cuanto a proliferación y supervivencia tumoral. ⁽⁷⁰⁾

Expertos recomiendan determinar la proteína *RAS* en todos los pacientes que para que estos puedan beneficiarse de una terapia dirigida con anti-EGFR. El análisis de los exones de los genes *KRAS* y *NRAS* y su estado mutacional permitirían seleccionar el tratamiento de primera línea en base a estos factores. Estudios han evidenciado que el 60% de los pacientes con CCR metastásico

tienen el gen *KRAS* no mutado. Otros estudios mostraron que del 17 a 22% de pacientes con mutación *KRAS* también presentaban mutaciones *RAS*, mostrando beneficio solo en pacientes sin mutación *RAS*, considerándose una terapia ineficiente para *RAS* mutado. ⁽⁴⁷⁾

Mutaciones del gen *BRAF* han sido observados en 5 a 15% de los pacientes con CCR. Esta mutación se considera casi exclusiva de los tumores esporádicos, presentando una fuerte asociación con la vía de inestabilidad de microsatélites. Estudios han demostrado que la mutación *KRAS* y *BRAF* son excluyentes la una de la otra, por lo que cuando uno se encuentra mutado generalmente el otro no lo estará., siendo reportado una mutación conjunta en el 0.02% de casos estudiados. El proto oncogén *BRAF* (por la sigla en inglés de *B-type rapidly accelerated fibrosarcoma*) es miembro de la familia *RAF* quinasa, la cual participa en la señalización que modera la proliferación, diferenciación y la apoptosis. Estudios han observado que la mutación *V600E BRAF* tiene una respuesta disminuida a cetuximab o panitumumab en pacientes con CCR metastásico. ^(48–53)

El conocimiento del perfil molecular, no es únicamente para base de nuevas terapias dirigidas al CCR, sino también para poder identificar mecanismos de resistencia a estos, lo cual daría como resultado el aumento de expectativa de vida en pacientes afectados con la enfermedad. ⁽⁷⁰⁾

En cuanto al estudio familiar proporciona resultados en personas sanas, describiendo a posibles portadores de alteraciones familiares, dando a conocer que tienen un riesgo elevado de desarrollar CCR a una edad temprana; permitiendo incorporarlos a protocolos de seguimiento para generar pautas y medidas de reducción a la presencia de enfermedad. ⁽⁷⁰⁾

2.3. MARCO CONCEPTUAL

NEOPLASIA

Masa patológica de tejido formado por multiplicación descontrolada de células mutantes, estas pueden ser benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas), esto depende de la capacidad de diseminación a distancia de estas. ⁽⁵⁸⁾

GEN

Unidad física fundamental de la herencia, estos se encuentran distribuidos a lo largo de las estructuras llamadas cromosomas, las cuales contienen ADN. Estos genes son transmitidos a toda su descendencia (de padres a hijos), se calcula que los humanos contienen aproximadamente 20 mil genes. ⁽⁵⁹⁾

MUTACIÓN GENÉTICA

Alteración de la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN. Estas pueden producirse por errores durante la división de la célula o mediante exposición ambiental a ciertas sustancias. Las mutaciones pueden pasarse de generación en generación, y estas generar diversas enfermedades, dentro de ellas el cáncer. ⁽⁶⁰⁾

ONCOGÉN

Gen mutado el cual contribuye al desarrollo de células cancerígenas, en su estado natural (sin mutación) son conocidos como proto-oncogenes. Participan en la regulación de la división celular. ⁽⁶¹⁾

GEN *KRAS*

Gen que origina a una proteína la cual participa en las vías de señalización celular encargadas del ciclo celular (división, maduración y destrucción celular). Su forma inalterada se conoce como *KRAS* natural, este gen mutado se ha encontrado en diversos tipos de cáncer (pulmón, colorrectal y de páncreas). ⁽⁶²⁾

GEN NRAS

El gen *N-RAS* pertenece al grupo de los conocidos oncogenes, este brinda instrucciones para generar la proteína de su mismo nombre, la cual participa en la regulación de la división celular. ⁽⁶³⁾

GEN BRAF

B-type rapidly accelerated fibrosarcoma, es miembro de la familia *RAF* quinasa, la cual participa en la señalización que modera la proliferación, diferenciación y la apoptosis. ⁽⁴⁸⁾

GEN APC

El gen *APC* codifica una proteína la cual se encuentra presente en diferentes tejidos epiteliales, especialmente las que son sometidas a procesos post-mitóticos. Esta proteína participa en diferentes procesos celulares tales como la proliferación, diferenciación, apoptosis, adhesión, migración y segregación cromosómica. ⁽⁶⁴⁾

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES

Cambio presente en células cancerígenas con un número de bases repetidas del ADN en un microsatélite (fragmento corto y repetido de ADN) diferente al número heredado. ⁽⁶⁵⁾

MUTÁGENOS

Cualquier factor que genere alteración del ADN en una célula (mutación). Estas mutaciones pueden provocar enfermedades como el cáncer. ⁽⁶⁶⁾

CÁNCER IN SITU

Presencia de células neoplásicas en la capa basal del tejido, sin afección de más capas ni invasión a órganos vecinos ni ganglios linfáticos. ⁽⁵⁶⁾

PERFIL MOLECULAR

Consiste en el empleo de diversas tecnologías para poder describir y entender las características que acompañan a células cancerosas. ⁽⁶⁹⁾

2.4 HIPÓTESIS

En base al diseño metodológico planteado en la presente investigación no se ameritó hipótesis de investigación.

2.5 VARIABLES

VARIABLE PRINCIPAL

- Perfil molecular

VARIABLES SECUNDARIAS

- Sexo
- Edad
- Estadio clínico
- Edad de diagnóstico
- Localización anatómica del tumor
- Antecedentes

- Tipo histológico
- Tamaño tumoral
- Estado mutacional

2.6 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

PERFIL MOLECULAR:

La variable perfil molecular está conformada por 7 subtipos los cuales están distribuidas en base a la mutación presente (*NRAS*, *KRAF*, *BRAF* y posibles combinaciones mutacionales presentes), cada subtipo consta de su caracterización tanto clínica como patológica.

ESTADO MUTACIONAL:

La variable estado mutacional está conformada por 3 dimensiones las cuales comprenden como indicadores a la mutación los oncogenes *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, siendo cada uno de tipo categórica dicotómica.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

La presente variable está conformada por 5 variables: Sexo, edad actual, edad al momento del diagnóstico, institución de procedencia y departamento de procedencia.

ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES

Dentro de los antecedentes médicos personales y familiares se encuentran las siguientes variables: Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad inflamatoria intestinal,

pólipos colorrectales, antecedente familiar de cáncer colorrectal y antecedente personal de cáncer en otros órganos y aparatos.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

Dentro de las formas clínicas de presentación se encuentran las siguientes variables: Estadio clínico, localización del tumor, tamaño tumoral y tipo histológico.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Investigación de tipo observacional ya que no existió intervención alguna, y descriptivo puesto que no existió grupo control con lo cual se busque relacionar uno o más variables, en base a la temporalidad, de tipo retrospectivo. El diseño específico de la investigación, según enfoque metodológico y finalidad de estudio correspondió al grupo de estudios epidemiológicos de tipo transversal.
(67)

3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación presentó un enfoque de tipo cuantitativo, de acuerdo al nivel de profundidad de búsqueda del conocimiento el método investigativo corresponderá a el método descriptivo. (68)

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población de estudio constó de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2018 a 2020 pertenecientes al estudio “Caracterización de la microbiota intestinal como factor pronóstico asociado a alteraciones moleculares en pacientes con cáncer colorrectal”, estudio del cual se extrajo la información mediante su base de datos. Dicha base de datos presentó en su totalidad 213 participantes.

Teniendo como siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal

- Pacientes sin infección activa de HIV, HBV y HCV
- Pacientes mayores de 18 años que firmen el consentimiento informado para participar en el proyecto
- Pacientes con información completa en la base de datos del proyecto

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con otro diagnóstico de cáncer previo al cáncer colorrectal.
- Participantes con información incompleta o incoherente en la base de datos primaria.

La presente investigación trabajó con el total de la población disponible en la base de datos, ya que la totalidad de estos cumplió con los criterios de selección. Considerándose una técnica de muestreo de tipo censo.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la presente investigación la técnica de recolección de datos que se utilizó fue el análisis documental, la información fue extraída de una base de datos suministrada por asesores del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), de la base secundaria del proyecto “Caracterización de la microbiota intestinal como factor pronóstico asociado a alteraciones moleculares en pacientes con cáncer colorrectal”, la cual contenía la información de cada paciente requerida para nuestro estudio. El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos, la cual recopiló la información más relevante y de nuestro interés por cada paciente. Dicha ficha ha sido desarrollada por el investigador principal para uso exclusivo de la presente investigación, la cual fue validada por juicio de expertos.

3.4 DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La información recolectada fue agrupada en una nueva base de datos en Excel de uso exclusivo para el desarrollo de nuestro estudio. Dicha información fue reestructurada en base la naturaleza de nuestras variables de estudio (categóricas o numéricas), luego de ello se realizó una revisión de la base de datos y una limpieza de esta (corrección y/o depuración de datos que puedan ser incorrectos o faltantes) para posterior análisis con estadística descriptiva mediante el paquete estadístico R Studio (vs 1.4).

3.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó una estadística descriptiva de las variables principales por todas las mutaciones, analizándose frecuencias, realizando tablas y gráficos de apoyo; luego se perfiló de acuerdo a cada una de las tres mutaciones, comparándose las semejanzas y/o diferencias que éstas presentaron.

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del siguiente proyecto de investigación fue diseñado en base al respeto de los pilares bioéticos (No maleficencia, justicia, beneficencia y autonomía). La presente investigación no proporcionó riesgos potenciales a humanos, ni los sometió a exposición alguna debido a que la fuente primaria de información corresponderá a una base de datos ya establecida, la cual a su vez ha seguido todos los estándares bioéticos contando con aprobación del comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (CARTA N°109-2019-CIEI/INEN) y del CEI de la UPSJB. Cada paciente fue codificado con un ID, con lo cual se mantuvo en completo anonimato la información, y es imposible la identificación del participante.

CAPÍTULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

Al término de la revisión y exploración de la base de datos, se observó una total de 213 casos, no se excluyeron datos, por lo cual se trabajó con la totalidad de la base de datos.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Del total de la muestra, se pudo observar que aproximadamente el 51% de los casos estaban conformados por el sexo femenino, referente a la edad al momento de la evaluación, se observó que la edad promedio fue de 62 años, siendo el más joven 21 años y el más longevo 92 años. (véase tabla N°01)

Tabla N° 01 Características sociodemográficas

Sexo			
		#	%
	Masculino	103	48.36
	Femenino	110	51.64
Edad			
Min	Max	Media	Mediana
21	92	62.52	65

Min: Valor mínimo

Max: Valor máximo

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: La presente tabla muestra que la población predominante fue del sexo femenino con una edad promedio de 62 años.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS FAMILIARES Y PERSONALES

Referente a los antecedentes familiares de cáncer, se pudo observar que el cáncer de colon fue el más predominante (17,37%), seguido del cáncer de estómago (10,8%), el cáncer de mama, próstata y pulmón presentaron porcentajes similares (8, 5 y 6 por ciento). Dentro de los antecedentes patológicos personales, se observó que las patologías como hipertensión arterial, gastritis y anemia fueron las más prevalentes (19,72; 7,04 y 3,76 % respectivamente); el cáncer de mama y estómago fueron los cánceres más frecuentes, sin embargo, se presentaron con muy baja frecuencia (3 y 1 casos), el 40,38% de los casos negó presentar algún antecedente patológico. (véase tabla N°02)

Tabla N° 02 Antecedentes médicos personales y familiares

<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>			<i>Antecedentes patológicos personales</i>		
	#	%		#	%
Niega antecedente fam.	86	40.38	Niega antecedentes	86	40.38
CA de colon	37	17.37	Ca de mama	3	1.41
CA de estómago	23	10.8	Ca de estómago	1	0.47
CA de mama	18	8.45	HTA	42	19.72
CA de próstata	11	5.16	Gastritis	15	7.04
CA de pulmón	13	6.1	Anemia	8	3.76
Otros CA	25	11.74	Otros	58	27.23

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: Los antecedentes familiares de cáncer más frecuentes fueron el cáncer de colon, estómago y mama. Hubo presencia de antecedente de otros casos como ca de endometrio, ovario, etc., presentándose en frecuencias muy inferiores, agrupándose en la categoría de otros CA.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Referente a la caracterización clínica se pudo observar que, respecto a la sintomatología presente en los pacientes el sangrado estuvo presente en solo el 27,23 % de casos; sin embargo, el 61,5% presentó disminución ponderal. Respecto al estadio clínico presente al momento de la evaluación se observó que el más frecuente fue el estadio el estadio IV (46,95%), seguido del estadio III (41,43%). La localización del tumor más frecuente fue el colon izquierdo (45,54%), seguido del colon derecho (41,32%). (véase tabla N°03)

Respecto a las características del diagnóstico histopatológico, el adenocarcinoma estuvo presente en aproximadamente el 97% de casos, solo se presentaron 9 casos de carcinoma. Referente al subtipo histológico, el tipo tubular fue el más prevalente (59,15%), seguido por el tubular+papilar (14%) y NOS (6%), el resto de los subtipos histológicos no sobrepasaron del 5%. (véase tabla N°03)

Tabla N° 03 Características clínico – patológicas

Caracterización clínica			Caracterización histopatológica		
Síntomas			Diagnóstico histopatológico		
	Sangrado			#	%
	#	%	Adenocarcinoma	204	95.77
No	155	72.77	Carcinoma	9	4.23
Si	58	27.23			
	Disminución ponderal		Subtipo histológico		
	#	%		#	%
No	82	38.5	Infiltrante	1	0.47
Si	131	61.5	Intramucoso	1	0.47
	Estadio clínico		Mucinoso	23	10.8
	#	%	Papilar	1	0.47
I	2	0.94	Tubular	126	59.15
II	23	10.8	NOS	14	6.57
III	88	41.31	Glandular+Cribiforme	1	0.47
IV	100	46.95	Tubular+intramucoso	1	0.47
	Localización anatómica del tumor		Tubular+mucinoso	7	3.29
	#	%	Tubular+papilar	30	14.08
C. Derecho	88	41.32	Tubular+solido	2	0.94
C. Izquierdo	97	45.54	Tubular+papilar+cribiforme	1	0.74
Recto	28	13.15	Tubular+papilar+mucinoso	5	2.35

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: La presente tabla muestra las características clínicas e histológicas presentes en los pacientes de la muestra de estudio. En la cual se evidencio que la mayoría no presentaba sangrado, pero si disminución ponderal. Los estadios clínicos más frecuentes fueron el III y IV, siendo el colon izquierdo la ubicación más frecuente del tumor. El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente, y la característica tubular fue el subtipo histológico más prevalente.

ESTADO MUTACIONAL

En base a la literatura científica las mutaciones de mayor interés para nuestro estudio correspondieron a las mutaciones *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, estas se encontraron en un 46,95%; 2,82% y 8,45%, respectivamente. Estas mutaciones en algunos casos se presentaron de forma concomitante, por lo que no son excluyentes entre sí. Otra mutación altamente prevalente fue el wild type, presente en un 37% de casos, en el 17% de casos se observaron otras mutaciones las cuales fueron bastante infrecuentes (menos de 5 casos por mutación). A su vez se observaron concomitancia de 2 mutaciones, de estos, la mutación conjunta de *KRAS-PIK3CA* se observó en 9 casos, seguido de *KRAS-APC* (4 casos). Respecto a la concomitancia de tres mutaciones, estas solo se presentaron en 2 casos, las cuales fueron *KRAS-APC-PIK3CA* y *BRAF-JAK3-ERBB2*. (véase tabla N°04)

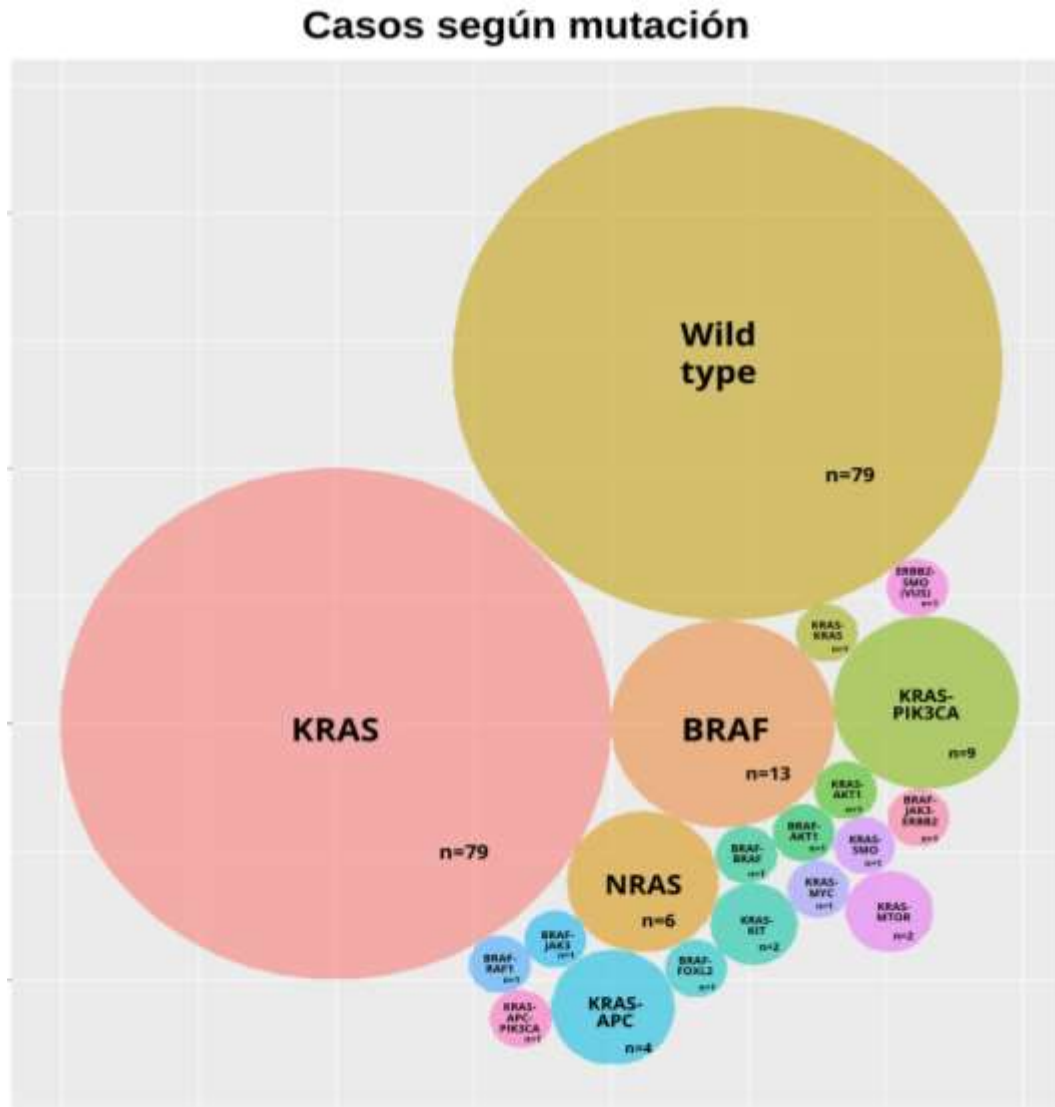
Tabla N° 04 Estado mutacional

	KRAS		NRAS		BRAF	
	#	%	#	%	#	%
No mutado	113	53.05	207	97.18	195	91.55
Mutado	100	46.95	6	2.82	18	8.45
1 mutación						
	#	%				
KRAS	79	36.62				
BRAF	13	5.63				
NRAS	6	2.82				
Wild type	79	37.09				
Otra mutación	36	17.84				
2 mutaciones						
	#	%	#	%	#	%
KRAS-KRAS	1		KRAS-APC	4		
KRAS-PIK3CA	9		BRAF-JAK3	1		
KRAS-AKT1	1		BRAF-RAF1	1		
BRAF-AKT1	1		KRAS-MYC	1		
BRAF-BRAF	1		KRAS-SMO	1		
KRAS-KIT	2		KRAS-MTOR	2		
BRAF-FOXL2	1		ERBB2-SMO (VUS)	1		
3 mutaciones						
	#	%	#	%	#	%
KRAS-APC-PIK3CA	1		BRAF-JAK3-ERBB2	1		

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: La presente tabla muestra la distribución de casos según la mutación presentada, las mutaciones *KRAS*, *NRAS* y *BRAF* fueron las predominantes, pudiendo estar presente concomitante a otras mutaciones, o hasta presentar diferentes tipos de mutación de las mismas. A su vez, la presencia de dos mutaciones en simultaneo más frecuente fue *KRAS-PIK3CA*.

GRAFICO N° 01 Distribución de casos según característica mutacional



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: El presente gráfico de círculos apilados es análogo al ya conocido gráfico de barras, el área de cada circunferencia va en relación con el tamaño de la frecuencia de casos presente para cada categoría. Este gráfico nos muestra la agrupación de casos según la característica mutacional, siendo los más predominante el perfil *KRAS* y Wild type.

CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL MOLECULAR

PERFIL MUTACIONAL KRAS

La mutación *KRAS* estuvo presente en 100 casos de la muestra de estudio, de ellos se observó que el 54% pertenecía al sexo femenino, y una edad promedio de 60 años. Los antecedentes familiares de cáncer más frecuentes fueron el CA de colon y estómago (20 y 12% respectivamente). El antecedente personal más prevalente fue la hipertensión arterial (22%). Referente al cuadro clínico presente en estos pacientes, el sangrado sólo estuvo presente en 31% de los casos, el 62% presentó disminución ponderal. El estadio clínico III y IV fueron los más frecuentes (38 y 49% respectivamente), La localización anatómica más frecuente fue el colon izquierdo (44%). Respecto al diagnóstico histopatológico, se observó que el adenocarcinoma estuvo presente en el 97% de casos, siendo el subtipo histológico tubular el más frecuente (57% de casos). (véase tabla N°05 y gráficos N°02 al 10)

PERFIL MUTACIONAL NRAS

La mutación *NRAS* estuvo presente en 06 casos de la muestra de estudio, de ellos se observó igual distribución de sexos (50% masculinos), y una edad promedio de 63 años. El antecedente familiar de cáncer más frecuentes fue el CA de estómago con solo 2 casos, el resto negó antecedentes familiares. El antecedente personal más prevalente fue la hipertensión arterial (33%). Referente al cuadro clínico presente en estos pacientes, el sangrado sólo estuvo presente en 16,67% de los casos, el 83,33% presentó disminución ponderal. El estadio clínico III y IV fueron los más frecuentes (33 y 66% respectivamente), La localización anatómica más frecuente fue el colon derecho (50%). Respecto al diagnóstico histopatológico, se observó que el adenocarcinoma estuvo presente en la totalidad de casos, siendo el subtipo histológico tubular y tubular+papilar fueron los más frecuentes (50% para ambos casos). (véase tabla N°06 y gráficos N°02 al 10)

PERFIL MUTACIONAL BRAF

La mutación *BRAF* estuvo presente en 18 casos de la muestra de estudio, de ellos se observó igual distribución de sexos (50% femeninos), y una edad promedio de 66 años. Los antecedentes familiares de cáncer más frecuentes fueron el CA de colon, mama y pulmón (16, 11 y 11% respectivamente). Los antecedentes personales más prevalentes fueron el cáncer de mama, hipertensión arterial, y gastritis (5% cada uno respectivamente). Referente al cuadro clínico presente en estos pacientes, el sangrado sólo estuvo presente en 22% de los casos, el 66% presentó disminución ponderal. El estadio clínico III y IV fueron los más frecuentes (61 y 22% respectivamente), La localización anatómica más frecuente fue el colon derecho (66%). Respecto al diagnóstico histopatológico, se observó que el adenocarcinoma estuvo presente en el 100% de casos, siendo el subtipo histológico tubular el más frecuente (57% de casos), seguido del NOS y tubular+papilar (16% cada uno respectivamente). (véase tabla N°07 y gráficos N°02 al 10)

Tabla N° 05 Perfil molecular. Mutación *KRAS*

Mutación <i>KRAS</i>					
Características sociodemográficas					
Sexo		Edad			
	#	Min	Max	Media	Mediana
Masculino	46	26	88	60.14	62.5
Femenino	54				
Antecedentes médicos personales y familiares					
Antecedentes familiares de cáncer			Antecedentes patológicos personales		
	#			#	
Niega antecedente fam.	38	Niega antecedentes		40	
CA de colon	20	Ca de mama		1	
CA de estómago	12	Ca de estómago		0	
CA de mama	7	HTA		22	
CA de próstata	6	Gastritis		9	
CA de pulmón	8	Anemia		3	
Otros CA	9	Otros		25	
Caracterización clínico-patológica					
Caracterización clínica			Caracterización histopatológica		
Síntomas			Diagnóstico histopatológico		
Sangrado				#	
	#				
No	69		Adenocarcinoma		97
Si	31		Carcinoma		3
Disminución ponderal			Subtipo histológico		
	#			#	
No	38		Infiltrante		0
Si	62		Intramucoso		1
Estadio clínico			Mucinoso		11
	#		Papilar		0
I	0		Tubular		57
II	13		NOS		4
III	38		Glandular+Cribiforme		1
IV	49		Tubular+intramucoso		0
Localización anatómica del tumor			Tubular+mucinoso		4
	#		Tubular+papilar		18
C. Derecho	42		Tubular+solido		1
C. Izquierdo	44		Tubular+papilar+cribiforme		0
Recto	14		Tubular+papilar+mucinoso		3

Min: Valor mínimo **Max:** Valor máximo **n=100**

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: La presente tabla muestra las características clínicas e histopatológicas del perfil molecular encontrado para la mutación *KRAS*.

Tabla N° 06 Perfil Molecular. Mutación *NRAS*

Mutación *NRAS*

Características sociodemográficas

	Sexo		Edad			
	#	%	Min	Max	Media	Mediana
Masculino	3	50	50	81	63	58
Femenino	3	50				

Antecedentes médicos personales y familiares

Antecedentes familiares de cáncer			Antecedentes patológicos personales		
	#	%		#	%
Niega antecedente fam.	4	66.67	Niega antecedentes	3	50
CA de colon	0	0	Ca de mama	0	0
CA de estómago	2	33.33	Ca de estómago	0	0
CA de mama	0	0	HTA	2	33.33
CA de próstata	0	0	Gastritis	0	0
CA de pulmón	0	0	Anemia	0	0
Otros CA	0	0	Otros	1	16.67

Caracterización clínico-patológica

Caracterización clínica

Síntomas

	Sangrado	
	#	%
No	5	83.33
Si	1	16.67

Disminución ponderal

	#	%
No	1	16.67
Si	5	83.33

Estadio clínico

	#	%
I	0	0
II	0	0
III	2	33.33
IV	4	66.67

Localización anatómica del tumor

	#	%
C. Derecho	3	50
C. Izquierdo	2	33.33
Recto	1	16.67

Caracterización histopatológica

Diagnóstico histopatológico

	#	%
Adenocarcinoma	6	100
Carcinoma	0	0

Subtipo histológico

	#	%
Infiltrante	0	0
Intramucoso	0	0
Mucinoso	0	0
Papilar	0	0
Tubular	3	50
NOS	0	0
Glandular+Cribiforme	0	0
Tubular+intramucoso	0	0
Tubular+mucinoso	0	0
Tubular+papilar	3	50
Tubular+solido	0	0
Tubular+papilar+cribiforme	0	0
Tubular+papilar+mucinoso	0	0

Min: Valor mínimo **Max:** Valor máximo **n=6**

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: La presente tabla muestra las características clínicas e histopatológicas del perfil molecular encontrado para la mutación *NRAS*.

Tabla N° 07 Perfil Molecular. Mutación *BRAF*

Mutación BRAF						
Características sociodemográficas						
	Sexo		Edad			
	#	%	Min	Max	Media	Mediana
Masculino	9	50	37	84	66.56	69.5
Femenino	9	50				
Antecedentes médicos personales y familiares						
Antecedentes familiares de cáncer			Antecedentes patológicos personales			
	#	%		#	%	
Niega antecedente fam.	9	50	Niega antecedentes	5	27.78	
CA de colon	3	16.67	Ca de mama	1	5.56	
CA de estómago	0	0	Ca de estómago	0	0	
CA de mama	2	11.11	HTA	1	5.56	
CA de próstata	1	5.56	Gastritis	1	5.56	
CA de pulmón	2	11.11	Anemia	0	0	
Otros CA	1	5.56	Otros	10	55.56	
Caracterización clínico-patológica						
Caracterización clínica			Caracterización histopatológica			
Síntomas			Diagnóstico histopatológico			
	Sangrado			#	%	
	#	%				
No	14	77.78	Adenocarcinoma	18	100	
Si	4	22.22	Carcinoma	0	0	
	Disminución ponderal		Subtipo histológico			
	#	%		#	%	
No	6	33.33	Infiltrante	0	0	
Si	12	66.67	Intramucoso	0	0	
	Estadio clínico		Mucinoso	1	5.56	
	#	%	Papilar	0	0	
I	1	5.56	Tubular	7	38.89	
II	2	11.11	NOS	3	16.67	
III	11	61.11	Glandular+Cribiforme	0	0	
IV	4	22.11	Tubular+intramucoso	1	5.56	
Localización anatómica del tumor			Tubular+mucinoso	1	5.56	
	#	%	Tubular+papilar	3	16.67	
C. Derecho	12	66.67	Tubular+solido	0	0	
C. Izquierdo	4	22.22	Tubular+papilar+cribiforme	1	5.56	
Recto	2	11.11	Tubular+papilar+mucinoso	1	5.56	

Min: Valor mínimo **Max:** Valor máximo **n=18**

Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: La presente tabla muestra las características clínicas e histopatológicas del perfil molecular encontrado para la mutación *BRAF*.

GRAFICO N° 02 Distribución de casos según mutación y sexo



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: En la presente gráfica se muestra una ligera predominancia del sexo femenino para las mutaciones *KRAS* y *BRAF*, la mutación *NRAS* muestra igual distribución por sexos.

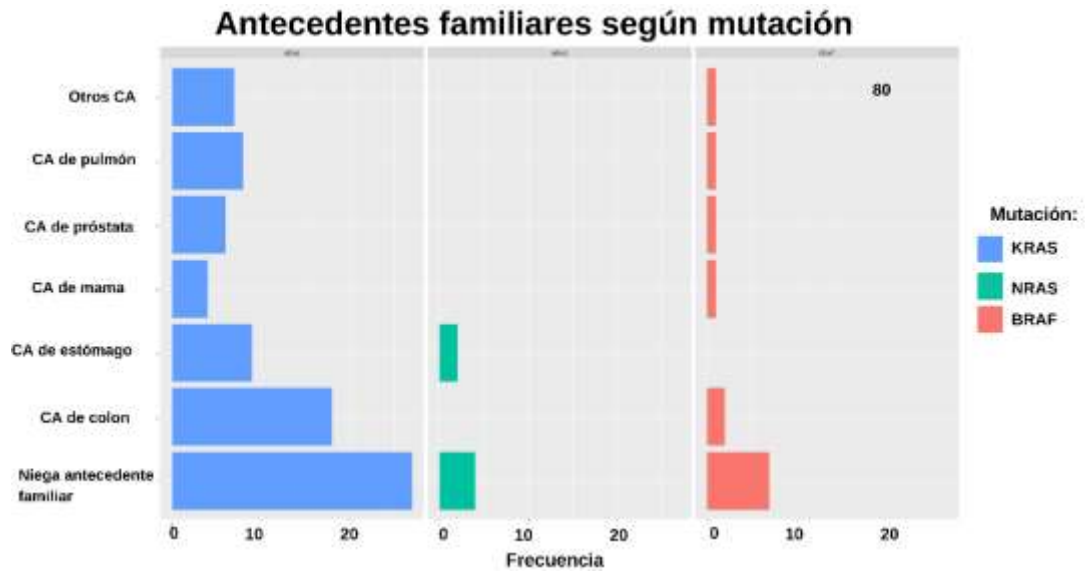
GRAFICO N° 03 Distribución de casos según edad y sexo



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: El presente boxplot muestra que la mutación *BRAF* se presentó en un grupo etario más longevo y con menor rango entre edades, mientras que la mutación *NRAS* presentó un rango de edades más amplio con una media similar a la mutación *NRAS*.

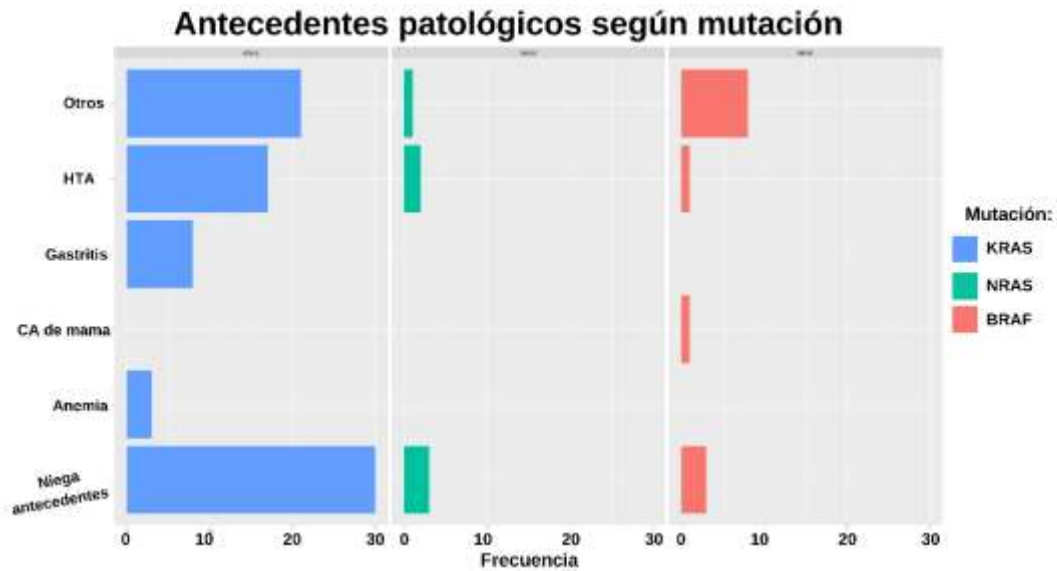
GRAFICO N° 04 Distribución de antecedentes familiares según mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: El presente gráfico de barras muestra que para el perfil mutacional *KRAS* se presentan la mayoría de los casos de antecedentes familiares de cáncer, el perfil *NRAS* sólo presentó antecedente de cáncer de estómago, mientras que el perfil *BRAF* presentó antecedentes similares al perfil *KRAS*, pero en menor cantidad.

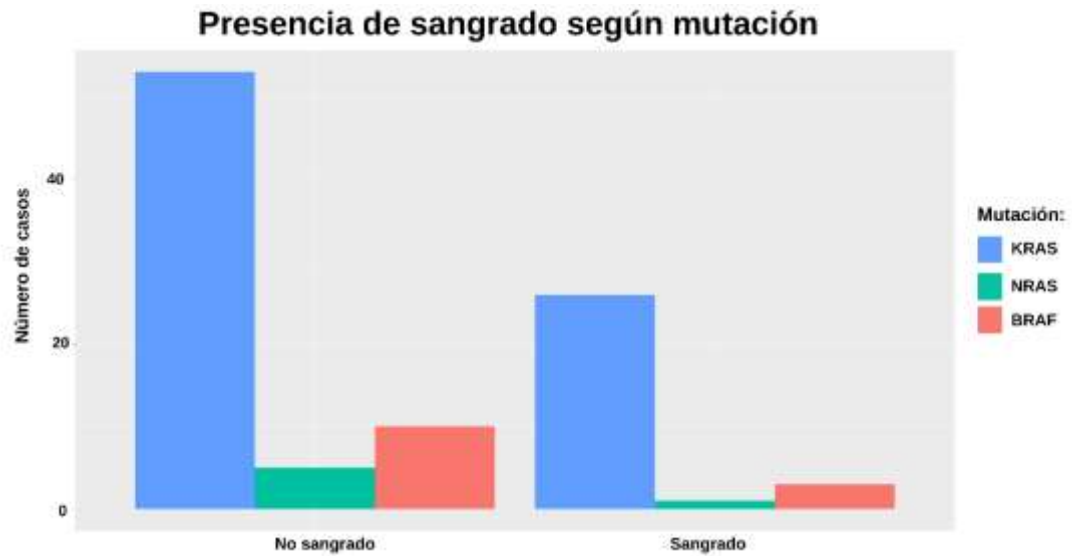
GRAFICO N° 05 Distribución de casos antecedentes patológicos según mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: Gráfica similar a la anterior, la cual muestra los antecedentes patológicos personales presentes en la población de estudio, siendo la hipertensión arterial el antecedente en común más frecuente en todas las mutaciones.

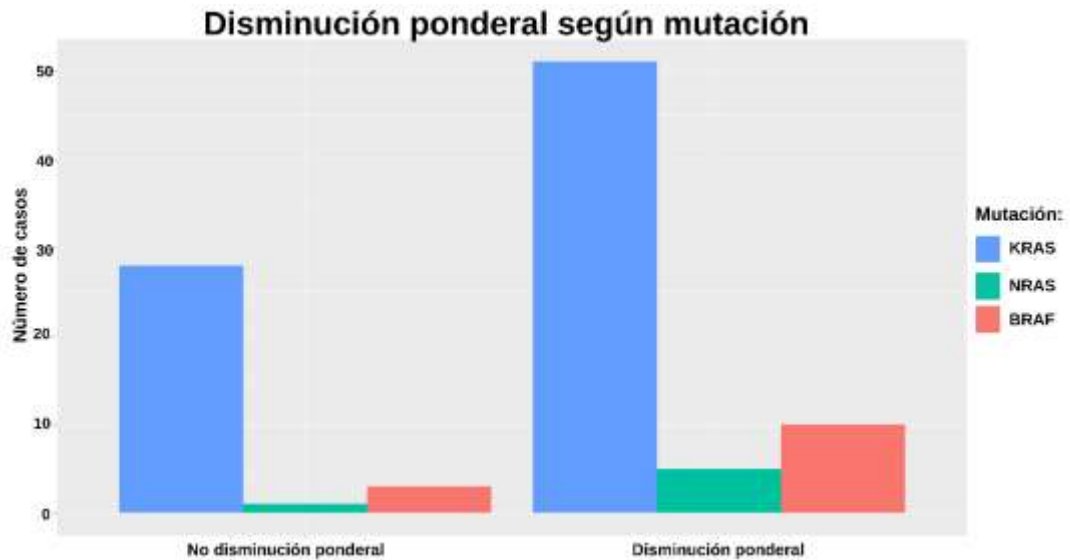
GRAFICO N° 06 Distribución de casos de sangrado según mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: El presente gráfico nos muestra que la presencia de sangrado no es un síntoma predominante en los pacientes oncológicos con mutaciones *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*.

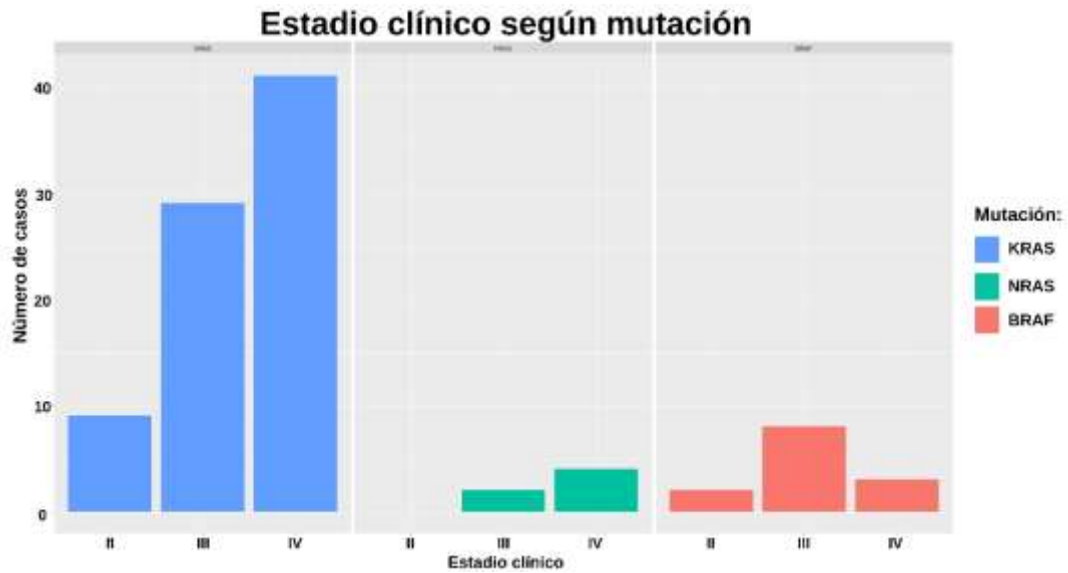
GRAFICO N° 07 Distribución de casos de disminución ponderal según mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: El presente gráfico nos muestra que la disminución ponderal de peso es un síntoma predominante en los pacientes oncológicos con mutaciones *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*. Siendo la mutación *KRAS* la que presentó mayor número de casos.

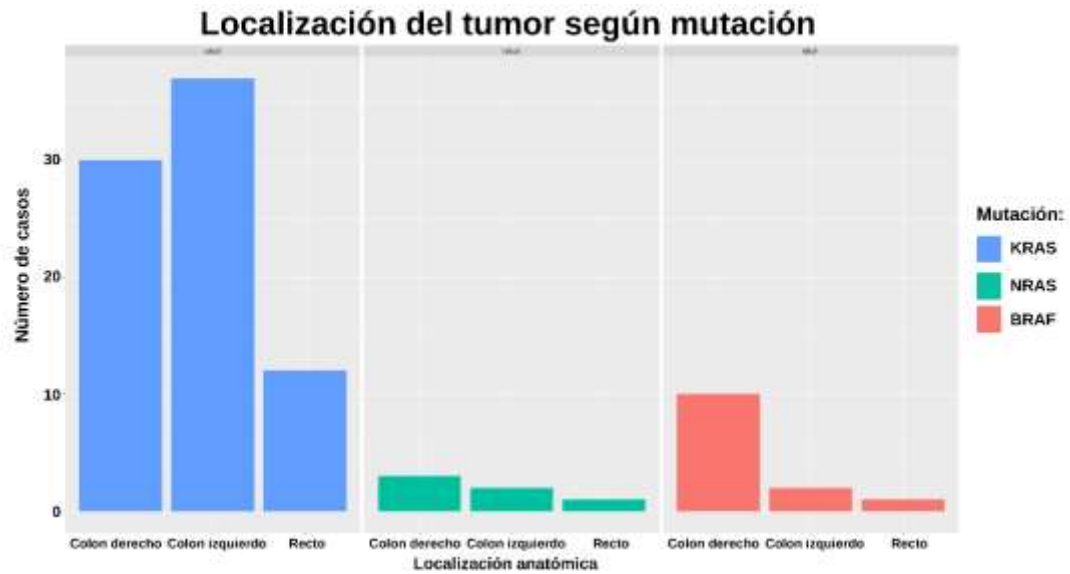
GRAFICO N° 08 Distribución de casos según estadio clínico y mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: Para las mutaciones *KRAS* y *NRAS* el estadio clínico predominante fue el IV, sin embargo, para la mutación *BRAF* este fue el estadio III.

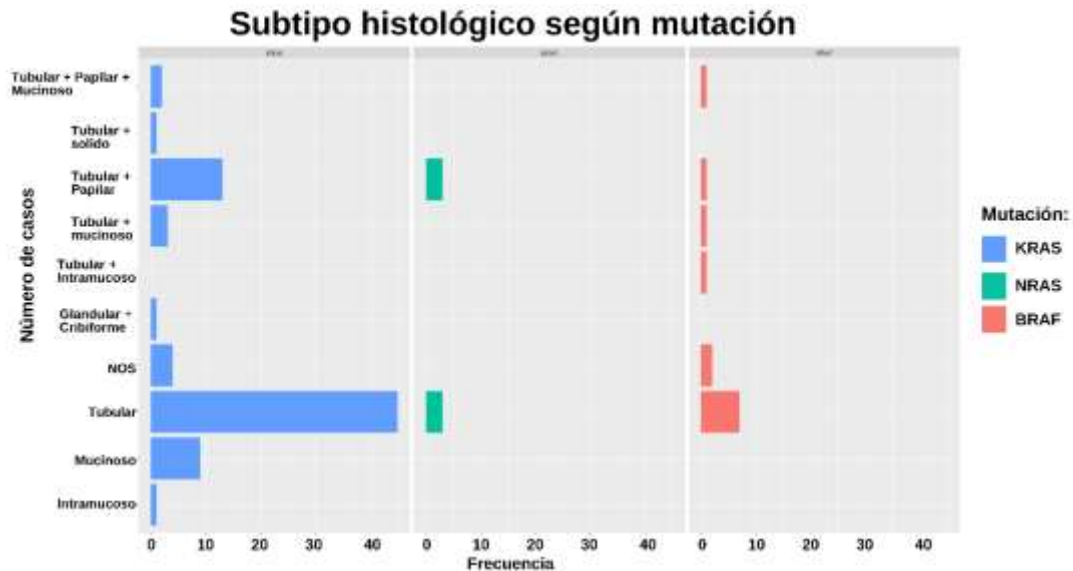
GRAFICO N° 09 Distribución de casos según localización del tumor y mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: Para la mutación *KRAS* la ubicación anatómica más frecuente del tumor fue el colon izquierdo, mientras que para las mutaciones *NRAS* y *BRAF* fue el colon derecho. El recto fue la ubicación menos frecuente en todos los perfiles mutaciones.

GRAFICO N° 10 Distribución de casos según subtipo histológico y mutación



Fuente: Propiedad del autor.

Interpretación: El subtipo histológico más prevalente para los perfiles *KRAS* y *BRAF* fue el tipo tubular, para el perfil *NRAS* los subtipos Tubular y tubular+papilar se presentaron en igual frecuencia, correspondiendo a los únicos encontrados para esa población.

4.2. DISCUSIÓN

Dentro de las características sociodemográficas, podemos comentar que, respecto al sexo, nuestro estudio evidenció una ligera predominancia del sexo femenino (51%), estudios como el de Enrique Machicado y col; Avendaño M, Elgegren J; y Castro M, y col. muestran resultados similares. Sin embargo, para Parra-Pérez V. y col. la predominancia se dio en el sexo masculino. Respecto a la edad, en nuestro estudio se observó que el promedio de edad fue de 62

años, estudios como el de Enrique Machicado y col. coinciden en que la predominancia se da en la población adulta mayor. ^(11, 12, 13, 14)

Referente a los antecedentes patológicos familiares, estudios como el de Castro M, y col. refieren que aproximadamente 32% presenta familiares con antecedente de cáncer de colon u algún otro tipo de cáncer, nuestro estudio evidenció resultados similares, con una cifra de 17%. Sin embargo, en la base de datos utilizada no se encontró antecedente de pólipos. Dentro de los antecedentes personales observados en nuestro estudio, la hipertensión arterial, gastritis y anemia fueron los antecedentes no relacionados a cáncer más frecuentes, los relacionados a cáncer presentes fueron el cáncer de mama y de estómago; Estudios como el de Avendaño M, Elgegren Refieren que, al tabaquismo como el antecedente predominante en su muestra, sin embargo, también refiere que la hipertensión arterial fue uno de los antecedentes presentado con gran frecuencia. ⁽¹⁴⁾

Referente a la caracterización clínico-patológica, solo 27% de la muestra refirió no presentar signos de sangrado, respecto a ello, Avendaño M, Elgegren J. menciona haber encontrado que el 21% de su población presentó sangrado en forma de melena. Aproximadamente el 61 % de nuestra muestra presentó disminución de peso, siendo un signo característico de toda neoplasia, resultado que coinciden con el estudio de Enrique Machicado y col quien refiere que el 69% de su muestra presentó disminución ponderal. Otros síntomas presentes en su estudio fueron el dolor abdominal y la presencia de anemia. Nuestro estudio también mostro la presencia de anemia como uno de los antecedentes patológicos con mayor prevalencia en nuestra muestra. Los estadios clínicos más predominantes fueron los III y IV, ambos considerados estadios avanzados del proceso neoplásico, esto puede deberse a que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) es centro de referencia, por lo que la mayoría de los casos que son referidos son casos

complejos de difícil manejo. Respecto a la localización del tumor, se pudo observar que la localización del colon izquierdo tuvo una mayor predominancia, seguido del colon derecho, y con mucho menos casos el recto. Resultados similares a los presentados por García H y *col.* quienes también observaron una predominancia del colon izquierdo. ^(12, 16)

Respecto al diagnóstico histopatológico, se observó predominancia del adenocarcinoma con casi 96% de casos. Estudios como el de Enrique Machicado y *col.*, y García H y *col.* refuerzan nuestros hallazgos, siendo este tipo histológico el más frecuente en ambos estudios. Referente al subtipo histológico, se pudo observar la predominancia del estirpe tubular, ya sea sólo (59% de casos) o acompañando a otro estirpe (22%), el tipo le siguió en frecuencia con 10% de casos. ^(11, 16)

Sobre el estado mutacional, se observó la predominancia de tres mutaciones, la mutación *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*. Presentándose en forma de mutación única o acompañada de otras mutaciones. La mutación *KRAS* se observó en 100 casos, sin embargo, como mutación presentó una frecuencia de 79 casos (aproximadamente 37% de los participantes), estudios como el de Afanador y *col.* Reportaron una proporción de 25% para esta mutación; para Tapia Santos y *col.* Esta mutación se presentó en un 42%^(15,16). Esta mutación se presentó en conjunto a otras tales como: *KRAS-KRAS*, *KRAS-PIK3CA* *KRAS-AKT1*, *KRAS-KIT*, *KRAS-APC*, *KRAS-MYC*, *KRAS-SMO*, *KRAS-MTOR*. La mutación *NRAS* se observó solo en 6 casos (2,82%), y ningún caso estuvo asociado a otra mutación. La mutación *BRAF* estuvo presente en 18 casos (8,45%), de ellos, solo 13 presentaron *BRAF* como única mutación. Sin embargo, se observó co-mutación con otros genes, tales como: *AKT1*, *BRAF*, *FOXL2*, *JAK3*, *RAF1*, *JAK3*, *ERBB2*. A su vez, se observaron dos casos de mutaciones triple (*KRAS-APC-PIK3CA* y *BRAF-JAK3-ERBB2*). Las mutaciones Wildy type corresponde a

la presencia de genes de interés de estudio en su estadio natural, sin mutación alguna.

Referente al perfil molecular, se pudo observar que el perfil de mutación *BRAF* tiende a presentar en una población ligeramente más adulta respecto a los perfiles *KRAS* y *NRAS*. Sin embargo, el perfil *KRAS* suele presentar un rango de edades más extenso, alcanzando valores máximos superiores los del perfil *BRAF*, pero en menor cantidad. El perfil *NRAS* mostró como único antecedente familiar al cáncer de estómago. Con respecto al estadio clínico, se observó que el perfil *BRAF* presentó predominancia del estadio III, mientras que los perfiles *KRAS* y *NRAS* presentaron predominancia del estadio IV, lo cual podría indicar que el perfil *BRAF* podría ser más sintomático, lo cual conllevaría a un diagnóstico más temprano; A su vez, este presenta una predisposición por el colon derecho. Referente al subtipo histológico, los tres perfiles coinciden en la predominancia del tipo tubular además de presentar en la mayoría de casos el estirpe histológico de adenocarcinoma; hallazgos similares a estudios como el de Arevalo-Rojas y col.; Tapia Santos y col.; y Afanador y col. (15,16,17)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

Al término de la presente investigación se pudo llegar a las siguientes conclusiones:

Se caracterizó el perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020, perfilándolos en tres grupos según mutación: *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*.

Fueron descritas las características sociodemográficas siendo el sexo femenino predominante con un promedio de edad de 62 años.

Se exploraron los antecedentes médicos personales y familiares observándose que el cáncer de colon fue el más predominante, seguido del cáncer de estómago en antecedentes médicos y con respecto a los antecedentes personales, las patologías como hipertensión arterial, gastritis y anemia fueron las más frecuentes

Se determinaron las características clínico-patológicas siendo el diagnóstico histopatológico en la mayoría de los casos el adenocarcinoma, referente al subtipo histológico, el tipo tubular fue el más prevalente, el estadio clínico más frecuente fue el IV, la localización del tumor más frecuente fue el colon izquierdo y con respecto a la sintomatología la disminución ponderal fue en más de la mitad de la población de estudio.

Se determinó el estado mutacional de los pacientes encontrándose como mutaciones únicas: *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*.

5.2. RECOMENDACIONES

Al término de la presente investigación, y en base a la experiencia y limitaciones presentadas se pueden formular las siguientes recomendaciones:

Se considera necesario realizar mayores investigaciones de este tipo, con mayor tamaño muestral, el cual nos pueda brindar una mejor orientación a los perfiles mutacionales, puesto que con el pequeño tamaño muestral manejado existen muchos aspectos en común los cuales podrían esclarecerse con una muestra mayor.

Además de ello, se recomienda explorar a mayor detalle las características clínicas, indagar en otros signos y síntomas, tales como, el origen del sangrado, presencia de dolor, ubicación del dolor, magnitud de la baja ponderal, presencia de enfermedad polipósica, entre otros antecedentes.

A su vez, también podrían implementarse estudios de seguimiento para conocer a mayor detalle la evolución patológica de la enfermedad por cada perfil. Lo cual abrirá puerta a implementar mayores estudios de intervención terapéutica sobre estos perfiles.

Por último, toda investigación ligada a esta línea es necesaria, pues, esta es una patología la cual suele ser muy agresiva al ser diagnosticada tardíamente. En la cual, a la actualidad se observan mayor cantidad de casos en pacientes jóvenes, dejando de ser una patología casi exclusiva de los adultos mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mangiapane LR, Nicotra A, Turdo A, Gaggianesi M, Bianca P, di Franco S, y col. PI3K-driven HER2 expression is a potential therapeutic target in colorectal cancer stem cells. *Gut* [Internet]. 2022 Jan 1;71(1):119–28. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/71/1/119>
2. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. *JAMA* [Internet]. 2021 Feb 16;325(7):669–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591350/>
3. Villéger R, Lopès A, Veziant J, Gagnière J, Barnich N, Billard E, y col. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis. *World journal of gastroenterology* [Internet]. 2018 Jun 14;24(22):2327–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29904241/>
4. Revilla T L. Situación del cáncer en el Perú, 2021 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC). 2020. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE252021/03.pdf>
5. Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. Diagnóstico [Internet]. 2020 Nov 10 ;59(2):77–85. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/221>
6. Payet Meza E, Pérez Mejía P, Poquioma Rojas E, Díaz Nava E. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana: Incidencia y mortalidad 2010 - 2012 [Internet]. 5th ed. Payet Meza E, Pérez Mejía P, Poquioma Rojas E, Díaz Nava E, editors. Vol. 1. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2016. 89–95. Disponible en: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro

%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-
%202012_02092016.pdf

7. Gao R, Gao Z, Huang L, Qin H. Gut microbiota and colorectal cancer. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2017 36:5 [Internet]. 2017 Jan 7 ;36(5):757–69. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-016-2881-8>
8. Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. *American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting* [Internet]. 2020 May;40(40): e75–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315236/>
9. Selby K, Jensen CD, Levin TR, Lee J k, Schottinger JE, Zhao W k, y col.. Program Components and Results from an Organized Colorectal Cancer Screening Program Using Annual Fecal Immunochemical Testing. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2022 ;20(1):145–52. Disponible en:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1542356520313720?token=9A403F8F7749D4388B85F43911C0F83F374FFA4815455ACBF41FB84F4F63725E2096C2802E1F300AF46A5623685BC0EA&originRegion=us-east-1&originCreation=20220126230432>
10. Jin K, Ren C, Liu Y, Lan H, Wang Z. An update on colorectal cancer microenvironment, epigenetic and immunotherapy. *International immunopharmacology* [Internet]. 2020 Dec 1 ;89(Pt A). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33045561/>
11. Machicado Zuñiga E, Giraldo Casas RC, Fernández KF, Geng Cahuayme AA, García Dumler D, Concha Llona IF, y col. Localización y clínica asociada al cáncer de colon. *Hospital Nacional Arzobispo Loayza*: 2009 –

2013. Horizonte Médico [en línea]. 2015 ; 15 (2): 49-55. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=371641084008>
12. Juárez-Vázquez CI, Rosales-Reynoso MA. Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. Gac Med Mex [Internet]. 2014 ;150(1):154–64. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/bgmm/2014/2/GMM_150_2014_2_154-164.pdf
 13. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. JAMA [Internet]. 2021 Feb 16 ;325(7):669–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591350/>
 14. Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, Matsusaka S, Ozaka M, Ogura M, y col. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism detected by Doppler ultrasound in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab. Onco Targets Ther [Internet]. 2015 Feb ;8(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315555/>.
 15. Afanador CH, Palacio KA, Isaza LF, Ahumada E, Ocampo CM, Muñetón CM. Caracterización molecular de pacientes con cáncer colorrectal. Biomédica. 2022 Mar 17;42(Sp. 1).
 16. Tapial Santos S. Caracterización molecular de cáncer colorrectal metacrónico.
 17. AREVALO ROJAS J, BENGIO V, PILNIK N. Prevalencia de la mutación del gen Ras en tumores colorrectales en Córdoba. Estudio Multicéntrico.
 18. Lee WC, Neugut AL, Garbowski GC, Forde KA, Trat MR, Wayne JD, y col. Cigarettes, alcohol, coffee and caffeine as risk factors for colorectal adenomatous polyps. An Epidemiol. 2006; 3:239-44.

19. González Gutiérrez L, Estepa Pérez J, Feliú Rosa J, Santana Pedraza T, Estepa Ramos J. Caracterización de pacientes operadores de cáncer colorrectal. Cienfuegos, 2014 a 2016. Medisur. 2018 agosto; 16 (4): 561-71
20. Chica Peláez J. Cáncer de Mama [Internet]. [Pereira]; 2019. Disponible en: https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/12468/1/2019_marco_t_eorioc_cancer.pdf
21. Medawar PB. La etiología del cáncer. Medicina [Internet]. 2003 ;63(1):757–60. Disponible en: <http://www.medicinabuenaosaires.com/revistas/vol63-03/6/La%20etiolog%C3%8Ca%20del%20c%C2%B7ncer.PDF>
22. Martín de Civetta MT, Civetta JD. Carcinogénesis. Salud Pública de México [Internet]. 2011 ;53(5):405–14. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53n5/a08v53n5.pdf>
23. Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. Scientific American [Internet]. 1995 ;272(3):72–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7871410/>
24. León J, Guerrero I, Pellicer A. Activación de los oncogenes por radiación y agentes químicos. Investig Cienc. 1988;43(1):20–34.
25. Martín C, Civetta J. Carcinogénesis. Salud Publica Mex [Internet]. 2011 ;53(5):405–14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=31622>
26. Laird PW. Oncogenic mechanisms mediated by DNA methylation. Molecular medicine today [Internet]. 1997 May ;3(5):223–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9176885/>

27. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review. JAMA [Internet]. 2021 Feb 16 ;325(7):669–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591350/>
28. Luna-Abanto J, Rafael-Horna E, Gil-Olivares F. Cáncer colorrectal en adultos jóvenes: características clínico epidemiológicas en la población peruana. Rev Gastroenterol Perú [Internet]. 2017 ;37(2):137–41. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292017000200005
29. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. The Lancet [Internet]. 2019 Oct 19 ;394(10207):1467–80. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673619323190/fulltext>
30. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskeva E, Gaba H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. BMJ [Internet]. 2017 Feb 28; 356:477. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.j477>
31. Kwong TNY, Wang X, Nakatsu G, Chow TC, Tipoe T, Dai RZW, et al. Association Between Bacteremia From Specific Microbes and Subsequent Diagnosis of Colorectal Cancer. Gastroenterology [Internet]. 2018 Aug 1 ;155(2):390. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729257/>
32. Nakatsu G, Li X, Zhou H, Sheng J, Wong SH, Wu WKK, et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis. Nature Communications [Internet]. 2015 Oct 30 ;6(1):1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ncomms9727>
33. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. International Journal of Cancer. 2019 Oct 1;145(7):1719–30.

34. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* [Internet]. 2014 Nov 1 ;23(6):532–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170915/>
35. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* [Internet]. 2012 Aug ;61(8):1180–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110052/>
36. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2015 Feb 5 ;110(2):223. Disponible en: </pmc/articles/PMC4695986/>
37. Jiao S, Peters U, Berndt S, Brenner H, Butterbach K, Caan BJ, et al. Estimating the heritability of colorectal cancer. *Human Molecular Genetics* [Internet]. 2014 ;23(14):3898–905. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24562164/>
38. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Nov 1 ;149(6):1438-1445.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255045/>
39. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* [Internet]. 2015 Sep 2 ;17(9):702–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25590981/>

40. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, et al. Visualization and targeting of LGR5 + human colon cancer stem cells. *Nature* [Internet]. 2017 May 11 ;545(7653):187–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28355176/>
41. De Sousa E Melo F, Kurtova A, Harnoss JM, Kljavin N, Hoeck JD, Hung J, et al. A distinct role for Lgr5 + stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature* [Internet]. 2017 Mar 29 ;543(7647):676–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358093/>
42. Nassar D, Blanpain C. Cancer Stem Cells: Basic Concepts and Therapeutic Implications. *Annual review of pathology* [Internet]. 2016 May 23; 11:47–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27193450/>
43. Cao DD, Xu HL, Xu XM, Ge W. The impact of primary tumor location on efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients with different Kras status: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jul 5 ;8(32):53631. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5581136/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27193450/)
44. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* [Internet]. 2018 Mar 1 ;24(5):1062–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180604/>
45. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right Versus Left Colon Cancer Biology: Integrating the Consensus Molecular Subtypes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* [Internet]. 2017 Mar 1 ;15(3):411–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275039/>

46. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Sonesson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature medicine* [Internet]. 2015 Nov 1 ;21(11):1350–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457759/>
47. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KKK-0306) study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* [Internet]. 2017 Jul 1 ;79(1):50–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28463756/>
48. Govender D, Chetty R. Gene of the month: BRAF. *Journal of clinical pathology* [Internet]. 2012 Nov ;65(11):986–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22944621/>
49. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* [Internet]. 2002 Aug 29 ;418(6901):934. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12198537/>
50. Sahin IH, Kazmi SMA, Yorlò JT, Bhadkamkar NA, Kee BK, Garrett C. Rare Though Not Mutually Exclusive: A Report of Three Cases of Concomitant KRAS and BRAF Mutation and a Review of the Literature. *Journal of Cancer* [Internet]. 2013 ;4(4):320–2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569465/>
51. Lubomierski N, Plotz G, Wormek M, Engels K, Kriener S, Trojan J, et al. BRAF mutations in colorectal carcinoma suggest two entities of microsatellite-unstable tumors. *Cancer* [Internet]. 2005 Sep 1 ;63(17):952–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14500346/>

52. Velho S, Moutinho C, Cirnes L, Albuquerque C, Hamelin R, Schmitt F, et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: Primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? BMC Cancer [Internet]. 2008 ;62(22):6451–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12438234/>
53. Roa I, Game A, Bizama C, Schalper K. Mutación del gen BRAF en pacientes con cánceres de colon y recto con KRAS no mutado. Revista médica de Chile [Internet]. 2014 ;142(1):55–60. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
54. Fijten GH, Starmans R, Muris JW, Schouten HJ, Blijham GH, Knottnerus JA. Predictive value of signs and symptoms for colorectal cancer in patients with rectal bleeding in general practice. Family practice [Internet]. 1995 ;12(3):279–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8536830/>
55. Estadificación del cáncer - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
56. Cáncer colorrectal: Estadios | ASCO [Internet]. American Society of Clinical Oncology. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estadios>
57. Calva Arcos M, Acevedo Tirado MT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. Anales de Radiología México [Internet]. 2003 ;9(1):99–115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091i.pdf>

58. Definición de neoplasia - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/neoplasia>
59. Díaz del Arco C, Estrada Muñoz L, Ortega Medina L, Fernández Aceñero MJ. Actualización en cáncer gástrico. Nuevas clasificaciones moleculares. Revista Española de Patología [Internet]. 2021 Apr 1;54(2):102–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699885520300659?via%3Dihub>
60. Definición de mutación - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mutacion>
61. Oncogén | NHGRI [Internet]. National Human Genome Research Institute. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Oncogen>
62. Definición de gen KRAS - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-kras>
63. Charbel C, Fontaine RH, Malouf GG, Picard A, Kadlub N, El-Murr N, et al. NRAS mutation is the sole recurrent somatic mutation in large congenital melanocytic nevi. Journal of Investigative Dermatology. 2014;134(4):1067–74.
64. Cabrera CM, López-Nevot MA. APC e inestabilidad cromosómica en el cáncer de colon. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2005 ;97(10). Disponible

en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s1130-01082005001000006&script=sci_arttext&lng=es

65. Definición de inestabilidad microsatelital - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inestabilidad-microsatelital>
66. Definición de mutágeno - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mutageno>
67. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Tipos de estudios epidemiológicos. - Evidencias en pediatría. Evid Pediatr [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 14];53(9):1–5. Available from: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6328/tipos-de-estudios-epidemiologicos>
68. Müggenburg Rodríguez MC, Pérez Cabrera I. Tipos de estudio en el enfoque de investigación cuantitativa. Revista Enfermería Universitaria ENEO-UNAM [Internet]. 2007 [cited 2022 Mar 14];4(1):35–8. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/3587/358741821004.pdf>
69. Casado D, Bellido L, del Barco E, Cigarral B, Escalera E, Claros J, Barrios B, Figuero L, Olivares A, López A, Terán E. Biomarcadores moleculares y celulares. Implicaciones en la terapia dirigida. Medicina-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2021 1 de febrero; 13 (25): 1418-23.

70. García Nebreda M. Caracterización anatomoclínica y molecular del cáncer colorrectal en adultos jóvenes y comparación con pacientes mayores de 65 años. Ene. 2019;10:13.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO N° 01 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (VARIABLE PRINCIPAL)

VARIABLE PRINCIPAL: PERFIL MOLECULAR															
PERFIL	MUTACIÓN	SEXO %		EDAD ACT (PROMEDIO)	EDAD DX (PROMEDIO)	DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA	% ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES					CARACT CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDOMINANTES			
		M	F				PREDOMINANTE	% D M 2	% E II	% POLIP	% AFCCR	% APC A	EST CLÍNICO	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	TAM AÑO TUMORAL
A	KRAS														
B	NRAS														

C	<i>BRAF</i>																	
D	<i>KRAS</i> + <i>NRAS</i>																	
E	<i>KRAS</i> + <i>BRAF</i>																	
F	<i>NRAS</i> + <i>BRAF</i>																	
G	<i>KRAS</i> + <i>NRAS</i> + <i>BRAF</i>																	

ANEXO N° 02 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES (VARIABLES SECUNDARIAS)


VARIABLES SECUNDARIAS				
	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	INSTRUMENTO
Características sociodemográficas	Sexo	Sexo biológico del paciente.	a) Femenino b) Masculino	Ficha de recolección de datos
	Edad actual	Años de vida transcurridos hasta el momento de la evaluación en el INEN		
	Edad al diagnóstico	Años de vida transcurridos hasta el momento del diagnóstico.		
	Institución de procedencia	Establecimiento de salud del cual es referido el paciente.		

	Departamento de procedencia	Departamento de residencia del paciente.		
Antecedentes médicos personales y familiares	Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.	a) Sí b) No	
	Enfermedad inflamatoria intestinal	Diagnóstico previo de Enfermedad inflamatoria intestinal.		
	Pólipos colorrectales	Diagnóstico previo de Pólipos colorrectales.		
	Antecedente familiar de CCR.	Familiares cercanos con diagnóstico de cáncer colorrectal.		
	Antecedente personal de Ca. En otros órganos y aparatos.	Diagnóstico previo de cáncer en otros órganos y aparatos.		

Caracterización clínico-patológica	Estadio clínico	Grado de extensión del cáncer al momento del diagnóstico.	a) I b) II c) III d) IV
	Localización del tumor	Localización del tumor a lo largo del colon y recto al momento diagnóstico.	a) Ciego b) Colon ascendente c) Colon transverso d) Colon descendente e) Colon sigmoide f) Recto g) Colon derecho (Ci+CA) h) Colon izquierdo (CD+CS)
	Tamaño tumoral	Tamaño de la masa tumoral al momento del examen físico.	a) < 5 cm b) 5 – 8 cm > 8 cm
	Tipo histológico	Estirpe histológica obtenido mediante estudio de anatomía	a) Adenocarcinoma b) A. en células de anillo de sello

		patológica.	c) A. mucinoso d) Carcinoma indiferenciado	
Estado mutacional	Mutación <i>KRAS</i>	Mutación del oncogén <i>KRAS</i>	a) Mutación b) No mutación	
	Mutación <i>NRAS</i>	Mutación del oncogén <i>NRAS</i>		
	Mutación <i>BRAF</i>	Mutación del oncogén <i>BRAF</i>		

ANEXO N° 03 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	<p>UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA</p> <p>FACULTAD DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p> <p>ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA</p>
---	---

Título: Perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.

Autor: NICKOLE ELISA GONZALES VILLELA

Fecha: 16 de marzo del 2022

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS (INSTRUMENTO)

Ficha de Recolección de Datos N° FICHA: _____ ID _____

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

Sexo: Masculino Femenino

Edad actual: _____ años.

Edad al diagnóstico: _____ años.

Institución de procedencia: _____

Departamento de procedencia: _____

ANTECEDENTES MEDICOS PERSONALES Y FAMILIARES:

ANTECEDENTE	NO	SI
Diabetes mellitus tipo 2		

Enfermedad inflamatoria intestinal		
Pólipos colorrectales		
Antecedente familiar de CCR.		
Antecedente personal de Ca. En otros órganos y aparatos.		

CARACTERIZACION CLINICO-PATOLOGICA:

ITEM	ESCALA	X
Estadio clínico	a) I	
	b) II	
	c) III	
	d) IV	
Localización del tumor	a) Ciego	
	b) Colon ascendente	
	c) Colon transverso	
	d) Colon descendente	
	e) Colon sigmoide	
	f) Recto	
	g) Colon derecho (Ci+CA)	
	h) Colon izquierdo (CD+CS)	

Tamaño tumoral	a) Menor a 5 cm		
	b) De 5 a 8 cm		
	c) Mayor a 8 cm		
Tipo histológico	a) Adenocarcinoma		
	b) Adenocarcinoma en células en anillo de sello		
	c) Adenocarcinoma mucinoso		
	d) Carcinoma indiferenciado		
		NO	SI
Estado mutacional	Mutación KRAS		
	Mutación NRAS		
	Mutación BRAF		

ANEXO N° 04 MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES																																																																																																																																																												
<p>General: PG: ¿Cuál es el perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?</p> <p>Específicos: PE 1: ¿Cuáles son las</p>	<p>General: OG: Caracterizar el perfil molecular de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.</p> <p>Específicos: OE1: Describir las características</p>	<p>En base al diseño metodológico planteado en la presente no ameritó hipótesis de investigación .</p>	<p>Variable principal:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">VARIABLE PRINCIPAL: PERFIL MOLECULAR</th> <th colspan="4">CARACT CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDOMINANTES</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">PERFIL</th> <th rowspan="2">MUTACIÓN</th> <th colspan="2">SEXO</th> <th rowspan="2">EDAD ADT (PROMEDIO)</th> <th rowspan="2">EDAD DX (PROMEDIO)</th> <th rowspan="2">DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA PREDOMINANTE</th> <th colspan="5">% ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES</th> <th rowspan="2">EST CLÍNICO</th> <th rowspan="2">LOCALIZACIÓN DEL TUMOR</th> <th rowspan="2">TAMANO TUMORAL</th> <th rowspan="2">TIPO HISTOLÓGICO</th> </tr> <tr> <th>M</th> <th>F</th> <th>% DM2</th> <th>% EB</th> <th>% POLIP</th> <th>% AF CCR</th> <th>% AF CA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>KRAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>NRAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>BRAF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>KRAS + NRAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>KRAS + BRAF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>F</td> <td>NRAS + BRAF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>G</td> <td>KRAS + NRAS + BRAF</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Variables secundarias:</p>	VARIABLE PRINCIPAL: PERFIL MOLECULAR										CARACT CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDOMINANTES				PERFIL	MUTACIÓN	SEXO		EDAD ADT (PROMEDIO)	EDAD DX (PROMEDIO)	DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA PREDOMINANTE	% ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES					EST CLÍNICO	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	TAMANO TUMORAL	TIPO HISTOLÓGICO	M	F	% DM2	% EB	% POLIP	% AF CCR	% AF CA	A	KRAS																B	NRAS																C	BRAF																D	KRAS + NRAS																E	KRAS + BRAF																F	NRAS + BRAF																G	KRAS + NRAS + BRAF															
VARIABLE PRINCIPAL: PERFIL MOLECULAR										CARACT CLÍNICO-PATOLÓGICAS PREDOMINANTES																																																																																																																																																					
PERFIL	MUTACIÓN	SEXO		EDAD ADT (PROMEDIO)	EDAD DX (PROMEDIO)	DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA PREDOMINANTE	% ANTECEDENTES MÉDICOS PERSONALES Y FAMILIARES					EST CLÍNICO	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	TAMANO TUMORAL	TIPO HISTOLÓGICO																																																																																																																																																
		M	F				% DM2	% EB	% POLIP	% AF CCR	% AF CA																																																																																																																																																				
A	KRAS																																																																																																																																																														
B	NRAS																																																																																																																																																														
C	BRAF																																																																																																																																																														
D	KRAS + NRAS																																																																																																																																																														
E	KRAS + BRAF																																																																																																																																																														
F	NRAS + BRAF																																																																																																																																																														
G	KRAS + NRAS + BRAF																																																																																																																																																														

<p>características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?</p> <p>PE 2: ¿Cuáles son los antecedentes médicos personales y</p>	<p>sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.</p> <p>OE 2: orar los antecedentes médicos personales y familiares de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el</p>		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">VARIABLES SECUNDARIAS</th> </tr> <tr> <th></th> <th>VARIABLE</th> <th>DEFINICIÓN OPERACIONAL</th> <th>ESCALA</th> <th>INSTRUMENTO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Características sociodemográficas</td> <td>Sexo</td> <td>Sexo biológico del paciente.</td> <td></td> <td rowspan="5">Ficha de recolección de datos</td> </tr> <tr> <td>Edad actual</td> <td>Años de vida transcurridos hasta el momento de la evaluación en el INEN.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Edad al diagnóstico</td> <td>Años de vida transcurridos hasta el momento del diagnóstico.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Institución de procedencia</td> <td>Estado o evento de salud del cual se refirió el paciente.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Departamento de procedencia</td> <td>Departamento de residencia del paciente.</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="5">Antecedentes médicos personales y familiares</td> <td>Diabetes mellitus tipo 2</td> <td>Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Enfermedad hipertensiva esencial</td> <td>Diagnóstico previo de enfermedad hipertensiva esencial.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Polipos coloniales</td> <td>Diagnóstico previo de Polipos coloniales.</td> <td>a) Si b) No</td> </tr> <tr> <td>Antecedente personal de Cá. En otros órganos o aparatos</td> <td>Diagnóstico previo de cáncer en otros órganos o aparatos.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Estado clínico</td> <td>Ciclo de evolución del tumor al momento del diagnóstico.</td> <td>a) 1 b) 2 c) 3 d) 4</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Caracterización clínico-patológica</td> <td>Localización del tumor</td> <td>Localización del tumor a lo largo del colon y recto al momento diagnóstico.</td> <td>a) Ciego b) Colon ascendente c) Colon transverso d) Colon descendente e) Colon sigmoide f) Recto g) Colon derecho (C+Ca) h) Colon izquierdo (CD+CS)</td> </tr> <tr> <td>Tamaño tumoral</td> <td>Tamaño de la masa tumoral al momento del examen físico.</td> <td>a) < 5 cm b) 5 - 5 cm c) > 5 cm</td> </tr> <tr> <td>Tipo histológico</td> <td>Estrato histológico obtenido mediante estudio de anatomía patológica.</td> <td>a) Adenocarcinoma b) Carcinoma indiferenciado</td> </tr> <tr> <td>Estado mutacional</td> <td>Mutación del oncogén KRAS</td> <td>a) Mutación b) No mutación</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mutación del oncogén BRAF</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Mutación del oncogén NRAS</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	VARIABLES SECUNDARIAS						VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	INSTRUMENTO	Características sociodemográficas	Sexo	Sexo biológico del paciente.		Ficha de recolección de datos	Edad actual	Años de vida transcurridos hasta el momento de la evaluación en el INEN.		Edad al diagnóstico	Años de vida transcurridos hasta el momento del diagnóstico.		Institución de procedencia	Estado o evento de salud del cual se refirió el paciente.		Departamento de procedencia	Departamento de residencia del paciente.		Antecedentes médicos personales y familiares	Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.		Enfermedad hipertensiva esencial	Diagnóstico previo de enfermedad hipertensiva esencial.		Polipos coloniales	Diagnóstico previo de Polipos coloniales.	a) Si b) No	Antecedente personal de Cá. En otros órganos o aparatos	Diagnóstico previo de cáncer en otros órganos o aparatos.		Estado clínico	Ciclo de evolución del tumor al momento del diagnóstico.	a) 1 b) 2 c) 3 d) 4	Caracterización clínico-patológica	Localización del tumor	Localización del tumor a lo largo del colon y recto al momento diagnóstico.	a) Ciego b) Colon ascendente c) Colon transverso d) Colon descendente e) Colon sigmoide f) Recto g) Colon derecho (C+Ca) h) Colon izquierdo (CD+CS)	Tamaño tumoral	Tamaño de la masa tumoral al momento del examen físico.	a) < 5 cm b) 5 - 5 cm c) > 5 cm	Tipo histológico	Estrato histológico obtenido mediante estudio de anatomía patológica.	a) Adenocarcinoma b) Carcinoma indiferenciado	Estado mutacional	Mutación del oncogén KRAS	a) Mutación b) No mutación		Mutación del oncogén BRAF				Mutación del oncogén NRAS		
VARIABLES SECUNDARIAS																																																																			
	VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	INSTRUMENTO																																																															
Características sociodemográficas	Sexo	Sexo biológico del paciente.		Ficha de recolección de datos																																																															
	Edad actual	Años de vida transcurridos hasta el momento de la evaluación en el INEN.																																																																	
	Edad al diagnóstico	Años de vida transcurridos hasta el momento del diagnóstico.																																																																	
	Institución de procedencia	Estado o evento de salud del cual se refirió el paciente.																																																																	
	Departamento de procedencia	Departamento de residencia del paciente.																																																																	
Antecedentes médicos personales y familiares	Diabetes mellitus tipo 2	Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.																																																																	
	Enfermedad hipertensiva esencial	Diagnóstico previo de enfermedad hipertensiva esencial.																																																																	
	Polipos coloniales	Diagnóstico previo de Polipos coloniales.	a) Si b) No																																																																
	Antecedente personal de Cá. En otros órganos o aparatos	Diagnóstico previo de cáncer en otros órganos o aparatos.																																																																	
	Estado clínico	Ciclo de evolución del tumor al momento del diagnóstico.	a) 1 b) 2 c) 3 d) 4																																																																
Caracterización clínico-patológica	Localización del tumor	Localización del tumor a lo largo del colon y recto al momento diagnóstico.	a) Ciego b) Colon ascendente c) Colon transverso d) Colon descendente e) Colon sigmoide f) Recto g) Colon derecho (C+Ca) h) Colon izquierdo (CD+CS)																																																																
	Tamaño tumoral	Tamaño de la masa tumoral al momento del examen físico.	a) < 5 cm b) 5 - 5 cm c) > 5 cm																																																																
	Tipo histológico	Estrato histológico obtenido mediante estudio de anatomía patológica.	a) Adenocarcinoma b) Carcinoma indiferenciado																																																																
	Estado mutacional	Mutación del oncogén KRAS	a) Mutación b) No mutación																																																																
	Mutación del oncogén BRAF																																																																		
	Mutación del oncogén NRAS																																																																		

<p>familiares de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?</p> <p>PE 3:</p> <p>¿Cuáles son las características clínico-patológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional</p>	<p>Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.</p> <p>OE 3:</p> <p>Determinar las características clínico-patológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.</p> <p>OE 4:</p> <p>erminar el estado</p>		
---	--	--	--

<p>de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?</p> <p>PE 4:</p> <p>¿Cuál es el estado mutacional de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante los años 2018 a 2020?</p>	<p>mutacional de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal atendidos en el Instituto Nacional de Neoplásicas durante los años 2018 a 2020.</p>		
--	---	--	--

Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos
<p>Investigación observacional ya que no existió intervención alguna, y descriptivo puesto que no existió grupo control con lo cual se haya buscado relacionar uno o más variables, en base a la temporalidad, de tipo retrospectivo. El diseño específico de la investigación, según enfoque metodológico y finalidad de estudio correspondió al grupo de estudios epidemiológicos de tipo transversal.</p> <p>La presente investigación presentó un enfoque de tipo</p>	<p>Población:</p> <p>La población de estudio constó de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) durante los años 2018 a 2020, pertenecidos al estudio “Caracterización de la microbiota intestinal como factor pronóstico asociado a alteraciones moleculares en pacientes con cáncer colorrectal”, estudio del cual se extrajo la información mediante su base de datos. Dicha base de datos presentó en su totalidad 213 participantes.</p> <p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Pacientes con cáncer colorrectal atendidos en el INEN durante los años 2018 a 2020 que se encuentren en la base de datos primaria.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <p>Participantes con información incompleta o incoherente en la base de datos primaria.</p>	<p>Técnica:</p> <p>Para la presente investigación la técnica de recolección de datos que se utilizó fue el análisis documental, la información fue extraída de una base de datos suministrada por asesores del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) la cual contuvo la información de cada paciente requerida para nuestro estudio.</p> <p>Instrumentos:</p> <p>El instrumento utilizado fue la ficha de recolección de datos, la cual compiló la información más relevante y de nuestro interés por cada paciente. Dicha ficha fue</p>

<p>cuantitativo, de acuerdo al nivel de profundidad de búsqueda del conocimiento el método investigativo correspondió a el método descriptivo comparativo.</p>	<p>Tamaño de muestra: El número de muestra fue al momento de recibir la base de datos por parte de los asesores del INEN, lo cual fue aprobado por parte del CIEI-UPSJB.</p> <p>Muestreo: Para la presente investigación la muestra estuvo conformada por la totalidad de la población de estudio, por lo que el método de muestreo a que se utilizó corresponde al muestreo de tipo censo.</p>	<p>desarrollada por el investigador principal para uso exclusivo de la presente investigación, la cual fue evaluada por juicio de expertos.</p>
--	---	---

ANEXO N° 05 VALIDACION DE INSTRUMENTO POR EXPERTO

Informe de opinión de experto

I. DATOS GENERALES

1.1 Nombre y apellidos del experto: Mg. Elsi Bazán Rodríguez

1.2 Cargo e institución donde labora: Docente UPSJB

1.3 Tipo de experto: Metodólogo () especialista () Estadístico (x)

1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos

1.5 Autor(a) del instrumento: Nickole Elisa Gonzales Villela

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 - 40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					95%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					95%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre.... (variables).					95%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					95%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					95%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					95%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					95%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					95%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					95%

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: APLICABLE

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 95%

Lugar y Fecha: Lima, 4 mayo de 2022



Firma del Experto
D.N.I N° 19209983
Teléfono 977414879

Informe de opinión de experto

I. DATOS GENERALES

1.1 Nombre y apellidos del experto: Dra. Carolina Belmar López

1.2 Cargo e institución donde labora: Docente UPSJB

1.3 Tipo de experto: Metodólogo (x) especialista (x) Estadístico ()

1.4 Nombre del instrumento: Ficha de recolección de datos

1.5 Autor(a) del instrumento: Nickole Elisa Gonzales Villela

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					98%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					98%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre.... (variables).					98%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					98%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					98%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer(relación a las variables).					98%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					98%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					98%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación(tipo de investigación)					98%

III. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: APLICABLE

IV. PROMEDIO DE VALORACIÓN: 95%

Lugar y Fecha: Lima, 2 mayo de 2022



Dra. Carolina Belmar Lopez

Firma del Experto
Teléfono 964367995