

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**SOBREVIDA GLOBAL DEL CÁNCER COLORRECTAL  
HEREDITARIO NO POLIPÓSICO  
HOSPITAL SANTA ROSA 2020-2023**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA

PRESENTADO POR

SANDY MARLENE CARMONA LOZANO

ASESOR

RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO

LIMA - PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**SOBREVIDA GLOBAL DEL CÁNCER COLORRECTAL  
HEREDITARIO NO POLIPÓSICO  
HOSPITAL SANTA ROSA 2020-2023**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR  
SANDY MARLENE CARMONA LOZANO**

**ASESOR  
DR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ  
2022**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definición de términos básicos	17
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	
3.1 Formulación de la hipótesis	20
3.2 Variables y su operacionalización	21
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipos y diseño	23
4.2 Diseño muestral	23
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	24
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	25
<b>CRONOGRAMA</b>	26
<b>PRESUPUESTO</b>	27
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	28
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Encuesta de recolección de datos	
4. Consentimiento informado	

NOMBRE DEL TRABAJO

**SOBREVIDA GLOBAL DEL CÁNCER COLO  
RECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSI  
CO  
HOSPITAL SANTA ROSA 2020-2023**

AUTOR

**SANDY MARLENE CARMONA LOZANO**

RECUENTO DE PALABRAS

**9676 Words**

RECUENTO DE CARACTERES

**55401 Characters**

RECUENTO DE PÁGINAS

**41 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**166.0KB**

FECHA DE ENTREGA

**Jul 11, 2023 10:44 AM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Jul 11, 2023 10:45 AM GMT-5**

### ● 17% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 17% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Fuentes excluidas manualmente

## **CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta causa de muerte a nivel mundial con una incidencia de 19.7 por cada 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 8.9 por 100 000 en todo el mundo, en el caso de ambos sexos y todas las edades <sup>(1)</sup>.

Según Globocan, al 2018, el CCR representa el 10.2% de los casos nuevos de cáncer de colon en ambos sexos y todas las edades, con una tasa de incidencia estandarizada por edad y sexo de 23.6 en varones y 16.3 en mujeres por 100 000 habitantes, a nivel mundial <sup>(1)</sup>.

En el Perú, el CCR representa la cuarta causa de cáncer con un 6.9% de casos nuevos en ambos sexos y todas las edades, con una tasa de incidencia estandarizada por edad y sexo de 6.6 en varones y 6.7, en mujeres por 100 000 habitantes y una tasa de mortalidad de 6.5 por 100 000 habitantes <sup>(1)</sup>.

En el Hospital Santa Rosa, la frecuencia de cáncer colorrectal es de 72 casos nuevos al año <sup>(2)</sup>. Sin embargo, no se cuenta con reporte de casos hereditarios. En Perú, se calcula que cerca de un 5 al 30% de todos los pacientes con cáncer presentarían etiología familiar o hereditaria, con un número similar de familias con riesgo incrementado de desarrollar cáncer que el de la población en general <sup>(3)</sup>. Sin embargo, no se cuenta con la incidencia nacional reportada a la fecha.

El cáncer colorrectal hereditario ocurre en aquellas personas con antecedentes familiares de cáncer colorrectal que tienen características de poliposis adenomatosa familiar o cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, siendo el más común el síndrome de Lynch.

El síndrome de Lynch (SL) representa un 4% de todos los tipos de cáncer colorrectal, <sup>(4)</sup> siendo este último, una enfermedad hereditaria con un patrón hereditario autosómico dominante, cuya característica principal es el riesgo aumentado para desarrollar CCR a edades más tempranas en comparación con los casos esporádicos <sup>(5)</sup>.

El cáncer hereditario suele aparecer antes de la edad promedio que la forma esporádica de ese mismo tipo de cáncer, afectando a población adulta joven. La edad promedio de aparición en el CCR esporádico es 60 años, mientras que en el síndrome de Lynch es de 44 años, cerca de 20 años antes <sup>(6)</sup>.

El síndrome de Lynch está asociado principalmente a mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN - mismatch repair (MMR), que en orden de frecuencia son los siguientes: MLH1 (mutL Homology 1) (42%), MSH2 (mutS, homolog 2) (33%), MSH6 (mutS homolog 6) (18%) y PMS2 (PMS1 Homolog 2) (8%) <sup>(7)</sup>.

En un paciente con sospecha de SL, para poder evaluar la presencia de dichas mutaciones es necesario realizar a la pieza de biopsia quirúrgica la inestabilidad microsatelital (MSI) y la inmunohistoquímica (IHQ) <sup>(8,9)</sup>. La secuenciación de los genes de MMR se considera la técnica definitiva y confirmatoria <sup>(10)</sup>.

El estudio mutacional, en familias con sospecha de SL en América del Sur, logró identificar cerca de un 37% de las mutaciones asociadas a los genes MLH1 y MSH2 <sup>(11,12)</sup>. Los registros de cáncer colorrectal hereditario se han realizado en diversos países de América Latina para poder identificar las mutaciones de los genes de MMR y en base a esto poder reconocer el riesgo para desarrollar cáncer hereditario en la población, sin embargo, una gran limitante es el hecho que aún en diversos nosocomios públicos, el estudio genético, no es posible de llevarse a cabo <sup>(12)</sup>.

En Perú, no existe data referencial de los casos de cáncer colorrectal hereditarios. Actualmente, existe la posibilidad de realizar el estudio mutacional de los genes MMR por la mayor disponibilidad de estos.

En el Hospital Santa Rosa es posible el tamizaje molecular de pacientes con sospecha de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch), y comprende la realización de inmunohistoquímica e inestabilidad microsatelital para posteriormente hacer la secuenciación de los genes reparadores del ADN (MMR) a los pacientes con alta sospecha <sup>(7)</sup>.

La importancia de identificar estos potenciales casos hereditarios es para establecer una política preventiva encaminada a reducir y/o a minimizar su impacto, de tal manera que se puede hacer una valoración individualizada del paciente y recomendar estrategias de prevención y diagnóstico precoz <sup>(13)</sup>.

Una ventaja adicional al identificar un caso hereditario es que un diagnóstico precoz, podría no solo generar una mejora en el tratamiento, sino que es un pilar fundamental para evitar la metástasis a distancia, que empobrecería el pronóstico y acortaría su sobrevida global.

Los nuevos casos de cáncer colorrectal, a nivel mundial en adultos jóvenes, se han visto incrementada en los últimos años por lo que se requiere determinar si hay casos hereditarios en la población peruana, a fin de mejorar las opciones terapéuticas a ofrecer de manera individualizada y mejorar la sobrevida global de los pacientes afectados.

En el Hospital Santa Rosa, se presentan anualmente mayor cantidad de casos de cáncer colorrectal en adultos jóvenes por lo que es importante conocer qué cantidad de estos, corresponden a la forma hereditaria, puesto que el plan terapéutico ofrecería una mayor sobrevida global.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa, durante los años 2020 a 2023?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 General**

Conocer la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa, durante los años 2020 a 2023.

### **1.3.2 Específicos**

Determinar la frecuencia del cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa durante los años 2020 a 2023.

Determinar las características epidemiológicas de la población con cáncer colorrectal hereditario no polipósico que acuden al Hospital Santa Rosa durante los años 2020 a 2023.

Describir las mutaciones genéticas más frecuentes de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa durante los años 2020 a 2023.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El estudio contribuirá a conocer la frecuencia de cáncer colorrectal hereditario no polipósico y las características epidemiológicas de la población afectada.

Al ser una enfermedad genética y hereditaria será posible determinar de manera precoz las alteraciones genéticas establecidas y establecer un plan de pesquisa adecuado a fin de reducir la incidencia de los casos de cáncer colorrectal hereditario a edades cada vez más tempranas. Asimismo, se podrá conocer la sobrevida global de los pacientes en un tiempo de cuatro años y establecer nuevos esquemas de tratamiento dirigidos e individualizados para los pacientes afectados a fin de prolongar la sobrevida global de los mismos.

Este estudio puede ser utilizado para establecer programas de consejería genética en los diferentes nosocomios del MINSA de Lima y provincias.

### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable, porque cuenta con el apoyo institucional del director, la jefa de la unidad de Docencia e Investigación y la jefatura del Servicio y departamento de Oncología del Hospital Santa Rosa. Además, se contará con el soporte de la unidad de Informática y la oficina de Estadística para la recolección de datos.

El estudio puede ser realizado en el periodo de cuatro años establecido, ya que se contará con la participación de los cinco asistentes del servicio de Oncología médica y los cuatro residentes que están asignados para la recolección de los datos a tiempo parcial. Se cuenta con el recurso financiero a través de instituciones patrocinadoras. No se prevén problemas éticos ni existen conflictos de interés de ninguno de los investigadores.

### **1.5 Limitaciones**

Al ser una enfermedad poco frecuente es posible que el tamaño de la muestra sea insuficiente por lo que sería difícil encontrar relaciones y generalizaciones significativas a partir de los datos alcanzados, por lo que se tendría que enfocar en el tamizaje de todos los pacientes y buscar ser centro de referencia nacional.

Es posible que no todos los participantes den su consentimiento para el estudio por lo que se tendría que establecer una buena comunicación y dar a conocer los potenciales beneficios a mediano plazo, para poder lograr que la mayoría de los pacientes acepten participar del estudio y alcanzar una población objetivo mayor.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Clarke E et al., en 2019, incluyeron una serie de casos de pacientes mayores de 18 años con nuevo diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) que se sometieron a cirugía en Kaiser Permanent Northwest (KPNW) un sistema integrado de atención médica que atiende miembros en el noroeste del Pacífico entre enero de 2012 y diciembre de 2015. Su objetivo primario fue la detección de pacientes con síndrome de Lynch, para lo cual, se comparó la proporción de pacientes en el brazo de intervención al brazo de control que recibió la prueba de detección de Síndrome de Lynch (LS) dentro de un año de la aleatorización usando una prueba de Chi cuadrado y, además, se evaluaron las diferencias de las características demográficas entre aquellos que recibieron diagnóstico previo de LS o evaluación y aquellos que rechazaron activamente el estudio usando una prueba t para la edad y pruebas de Chi cuadrado para las variables dicotómicas <sup>(14)</sup>.

De 601 casos de CCR, 194 (32%) se inscribieron en el estudio y se les ofreció un examen de detección de síndrome de Lynch; 43 (7%) fueron seguidos como grupo de control, 148 (25%) rechazaron la participación y 216 (36%) no fueron elegibles. Se identificaron seis y nueve casos de síndrome de Lynch a través de la intervención y el cribado, respectivamente. En general, se identificó una mayor proporción de variantes de PMS2 (proteína reparadora de ADN) en la intervención (3/6, 50%) versus grupos de cribado selectivo (2/9, 22%). Identificándose una proporción de casos de síndrome de Lynch del 4% de los recién diagnosticados casos de CCR, similar a otros programas <sup>(14)</sup>.

En el año 2018, Yu L et al. realizaron un estudio, para evaluar los genes de susceptibilidad asociados al cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC) para lo cual se seleccionaron para utilizar la secuenciación del exoma completo en tres pacientes con HNPCC de 1 familia y usar ensayos de genotipado de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en otras 96 muestras de control y cáncer colorrectal. Las secuencias se alinearon contra las bases de datos. En consecuencia, se identificaron 13 genes de susceptibilidad potencial para HNPCC <sup>(15)</sup>.

En Japón, Chika N, et al., en 2018, investigaron la prevalencia del síndrome de Lynch y el síndrome similar a Lynch entre pacientes japoneses con cáncer colorrectal. Se realizó inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 y se realizaron pruebas genéticas en pacientes con sospecha de SL. Se obtuvieron 1234 pacientes con cáncer colorrectal recién diagnosticados entre marzo de 2005 y abril de 2014 de los cuales 11 (0.9%) fueron identificados como candidatos para pruebas genéticas. De los 11 pacientes, 9 (0.7%), finalmente, fueron diagnosticados con síndrome de Lynch por lo que la prevalencia del síndrome de Lynch en Japón está en el mismo rango que el informado por estudios en población occidental <sup>(16)</sup>.

Un estudio realizado por Kravochuck S, Church J, en 2018, en Cleveland, evaluaron familias con neoplasia colorrectal hereditaria no polipósica de tres variantes: Síndrome de Lynch, no polipósico y tumores deficientes de reparación de desajuste. Entre los hallazgos más importantes, se determinó que 234 familias tenían cáncer colorrectal no hereditario: 129 tenían LS, de las cuales 55 eran Lynch tridimensionales (antecedentes familiares, pruebas de tumores y pruebas de línea germinal), 66 eran Lynch bidimensionales y ocho eran Lynch unidimensionales. Un total de 10 familias tenían tumor Lynch (tumores con inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de una proteína de reparación de desajuste pero una familia de Amsterdam negativa y pruebas de línea germinal negativas), cinco eran como Lynch (familia de Amsterdam positiva, tumores con inestabilidad o pérdida de microsatélites de expresión de una proteína de reparación de desajuste en inmunohistoquímica pero prueba de línea germinal negativa), 26 eran cáncer colorrectal familiar tipo X y 95 eran HNPCC <sup>(17)</sup>.

Por otro lado, Lee et al., en 2017, realizaron un estudio retrospectivo en el centro médico Maimonides (MMC) en India, en pacientes diagnosticados con CCR entre enero del 2002 y diciembre del 2009, posteriormente se extendió el estudio hasta junio 2015. Los datos fueron recolectados prospectivamente y fueron elegibles pacientes de origen asiático, que tenían un diagnóstico de colon o cáncer rectal y que tenían muestras de tumores disponibles para realizar pruebas, además se realizó inmunohistoquímica para cuatro expresiones de proteínas MMR en muestras de tumor como una prueba de detección para cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), seguida de pruebas confirmatorias de

secuenciación genómica y análisis de hipermetilación. De los 143 pacientes identificados, 31 fueron diagnosticados en menores de 50 años, y 112 en mayores de 50 años. Se encontraron seis casos de HNPCC con una prevalencia de 4.19%, considerablemente más alta en pacientes menores de 50 años <sup>(18)</sup>.

En una revisión sistemática desarrollada por Esmailzadeh A, et al., en Irán, en 2016, describieron el cáncer colorrectal hereditario no polipósico y el SL en la población iraní que padece de cáncer colorrectal, con el fin de determinar la prevalencia de este. Se encontraron 12 estudios con una población total de 3237 afectados y las mutaciones más frecuentemente halladas, en relación con los genes reparadores MLH1, MSH2, PMS2 y MSH 6, variaban entre 23.1 y 62.5% dentro del grupo de familias estudiadas. Esto arrojó un porcentaje del 5.5% de casos hereditarios no polipósico dentro de la población iraní en general, con lo cual los investigadores consideraron una cifra prevalente para el país <sup>(19)</sup>.

Kumamoto K et al., en 2016, evaluaron la prevalencia del síndrome de Lynch entre pacientes japoneses pero que fueron resecados quirúrgicamente. De 616 pacientes con cáncer colorrectal que se sometieron a cirugía desde enero de 2005 hasta agosto de 2010, se les realizó análisis de inmunohistoquímica para proteínas de reparación de desajuste (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) y pruebas de inestabilidad de microsatélites (MSI). Siete pacientes fueron identificados como candidatos para pruebas genéticas por pérdida de proteínas de reparación de desajuste o MSI-H, de los cuales tres pacientes fueron diagnosticados con el síndrome de Lynch, que comprende el 2.2% del total de pacientes con cáncer colorrectal en menores de 60 años, siendo menor de lo esperado en Japón en comparación con las poblaciones occidentales de otros estudios <sup>(20)</sup>.

En China, Liu F et al., en 2014, investigaron el valor clínico de diferentes criterios para comprender la relación entre el genotipo y el fenotipo del CCR hereditario no polipósico. Un total de 32, 28 y 56 familias cumplieron los criterios de Amsterdam, los criterios de Fudan y la guía revisada de Bethesda, respectivamente. La secuenciación directa de ADN de todos los exones de los genes hMSH2 y hMLH1 se realizó en las 116 muestras. Las mutaciones y las características clinicopatológicas se compararon entre los grupos. Se identificaron 32 mutaciones

patológicas de la línea germinal. De 32 mutaciones, 16 se ubicaron en hMLH1 y 16 en hMSH2. Los pacientes con mutación hMSH2 con mayor frecuencia albergan cánceres de colon sincrónicos y metacrónicos y establecieron características particulares de la población asiática <sup>(21)</sup>.

En Perú, en 2014, Nique C et al. realizaron una investigación molecular para determinar la deficiencia en los genes reparadores de ADN (MMR), para lo cual analizó a cinco familias con sospecha de SL, atendidos en un hospital de la ciudad de Chiclayo entre 2007 a 2010. Se tuvo como resultado una falta de expresión de en MLH1/PMS2 y una alta inestabilidad microsatelital (MSI-H) en un paciente varón de 60 años con adenocarcinoma de grado I y de esta manera se logró caracterizar el primer caso molecular de un paciente reportado en la población de Perú <sup>(22)</sup>.

Warden G et al., en 2013, ejecutaron un estudio poblacional del cáncer colorrectal (CCR) familiar desde la base de registro poblacional Terranova que compila familias con casos de patología confirmada de CCR diagnosticado en menores de 75 entre 1999 y 2003, y lograron identificar 66 casos que tenían Síndrome de Lynch (LS). También se determinó la mutación BRAF específicamente dentro de la población estudiada. Asimismo, para determinar la causa de HNPCC se estudiaron 37 familias con LS y 29 familias sin LS que cumplían con los criterios de Amsterdam I. En los casos de cáncer colorrectal no Lynch, cuatro CCR fueron positivos para la mutación BRAF, uno de los cuales fue inestable en microsatélites y se observó agrupamiento geográfico de familias de síndrome de Lynch causadas por tres mutaciones fundadoras diferentes en MSH2. Finalmente, se identificaron nueve mutaciones únicas de MMR en cuatro genes de MMR en familias individuales distribuidas en diferentes aislados geográficos <sup>(23)</sup>.

Moreira L et al., en 2013, desarrollaron un trabajo de análisis de datos agrupados de 4 grandes cohortes de casos recientemente diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR), reclutaron 10 206 casos del registro familiar de cáncer de colon y el proyecto EPICOLON, la universidad de Ohio y de Helsinki. Se logró establecer características familiares e inestabilidad microsatelital e inmunotinción de genes reparadores de tumores y datos de estado mutacional de la línea germinal MMR (mutaciones germinales en genes reparadores de ADN). Las características de

rendimiento de las estrategias seleccionadas (pautas de Bethesda, Jerusalén y las derivadas de un análisis bivariado / multivariado) se compararon con la prueba de MMR tumoral de todos los pacientes con CCR. La prueba universal de MMR tumoral entre los probandos de CCR tuvo mayor sensibilidad en comparación con las otras alternativas múltiples, aunque el aumento fue modesto <sup>(24)</sup>.

En Sudamérica, Wielandt A et al., en 2012, realizaron un estudio genético de la población chilena para demostrar la utilidad de la inestabilidad microsatelital (MSI) y la inmunohistoquímica (IHC) en la detección de mutaciones en pacientes con Síndrome de Lynch (LS). Estudiaron un total de 35 familias, de las cuales 21 albergaron una alteración de la línea germinal y el 80% de los tumores mostraron inestabilidad positiva de microsatélites. La correlación entre los resultados de los estudios moleculares tumorales y el hallazgo del cambio de nucleótidos en la línea germinal mostró que IHC y MSI predijeron mutaciones en 81 y 100% de los pacientes, respectivamente <sup>(25)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Cáncer colorrectal hereditario no polipósico y características epidemiológicas**

#### **Epidemiología del cáncer colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) es considerada como la cuarta neoplasia en frecuencia a nivel mundial y la quinta causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial <sup>(26)</sup>. Anualmente, en Perú se diagnostican cerca de 2000 casos nuevos al año, encontrando una mayor incidencia, cerca del 12%, dentro de la población entre 30 a 44 años <sup>(27)</sup>.

#### **Epidemiología del cáncer colorrectal hereditario no polipósico**

El síndrome de Lynch (SL) engloba cerca del 4% dentro de los tipos de cáncer colorrectal <sup>(4)</sup> siendo una enfermedad hereditaria que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) a edades más tempranas <sup>(5)</sup>.

La forma hereditaria aparece por lo general a una edad más temprana que en la que aparece la forma esporádica, siendo más frecuentemente evidenciada antes de los 44 años, casi, 20 años más joven que en la encontrada en los casos esporádicos <sup>(6)</sup>.

Es por este motivo que la edad de presentación es muy importante para este estudio porque representa el punto de partida para diferenciar aquellos casos sujetos del estudio.

### **Etiopatogenia del cáncer colorrectal**

En una neoplasia existirá la transformación maligna de las células normales que pueden deberse a alteraciones en el genoma que pueden ser de causa multifactorial. El CCR se puede clasificar en la forma esporádica, que representa cerca del 70% y que por lo general afectará a personas mayores de 50 años y que se origina por mutaciones génicas espontáneas que son desencadenadas por factores medioambientales y genético (30%) que se presenta 10 a 20 años antes que el esporádico y puede ser de subtipo de agregación familiar y síndromes hereditarios de predisposición <sup>(28-30)</sup>.

Para este último, determinar la mutación genética específica cobra vital importancia al tratarse de casos prevenibles y en los cuales se puede realizar un programa de asesoría genética. Principalmente, enfocado en prevención y reducción de los casos en población adulta joven (menores de 50 años), dado que la tendencia actual es ver un aumento en este grupo poblacional.

### **El cáncer colorrectal hereditario no polipósico o síndrome de Lynch**

Es característica la presencia de cáncer colorrectal que afecta a varios miembros de una familia y a múltiples líneas generacionales. Se presenta por lo general, antes de los 45 años, y se ve comprometido en mayor frecuencia el colon derecho (cerca de un 70% en posición proximal al ángulo esplénico). Cerca del 35% de los afectados presentarán una neoplasia múltiple que puede ser sincrónica o metacrónica.

La importancia del estudio de este grupo poblacional radica en la forma y edad de presentación, siendo afectados la población menor de 45 años, en los cuales la

sobrevida global y la esperanza de vida se estaría viendo disminuida al detectarse los casos de manera tardía o en estadios metastásicos.

Algunos estudios parecen indicar un mejor pronóstico en aquellos pacientes con la forma hereditaria. Los adenomas que son la lesión principal en estos casos tienden a presentarse en pacientes jóvenes, con tipo predominantemente vellosa, y con riesgo a presentar displasia con mayor frecuencia.

Además se ha visto una mayor asociación con tumores de otra localización, como el cáncer de endometrio, con un riesgo del 40% y de aparición temprana.

Muchos de estos pacientes deben ser pesquisados para otras neoplasias asociadas en especial aquellas mujeres con antecedente familiares de cáncer.

### **Mutaciones genéticas más frecuentes de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico**

#### **Existe mutaciones germinales asociadas al CCR**

El CCR hereditario no polipósico es causado por mutaciones germinales principalmente: MLH1 (mutL homolog 1) con una frecuencia del 42%, MSH2 (mutS homolog 2) con 33%, MSH6 (mutS homolog 6) con 18% y PMS2 (postmeiotic segregation increased 2) con 8% <sup>(31)</sup>.

Esta detección se puede realizar mediante técnica de inmunohistoquímica (IHQ) que evalúa la expresión de estas proteínas. Si una proteína no se logra expresar en el tumor, podría inferirse el gen alterado y dirigir la secuencia genética para buscar las posibles variantes a nivel germinal.

La sensibilidad de la inmunohistoquímica es cerca del 92% para identificar alteraciones en los genes reparadores de ADN, una ventaja adicional es la disponibilidad de este método en muchos centros hospitalarios. Sin embargo, dentro de sus limitaciones son los problemas en la fijación del tejido (patrones de tinción débiles y un tamaño tumoral pobre para ser analizado).

En el Hospital Santa Rosa, se cuenta con la posibilidad de realizar la inmunohistoquímica a toda biopsia realizada en paciente con cáncer colorrectal, de tal manera que es viable identificar la inestabilidad microsatelital de los tumores para la posterior evaluación de las mutaciones genéticas específicas.

### **Criterios de Amsterdam y sistema de Bethesda**

Para poder identificar que familias deberían ser procesadas para un análisis genético, se propusieron los criterios de Amsterdam (CA) basados en antecedentes de neoplasias colorrectales o de tumores no colónicos en las familias con síndrome de Lynch. Luego de pasar por una entrevista dirigida a identificar antecedentes personales y familiares, se seleccionaba a los pacientes con riesgo incrementado para la evaluación a nivel molecular e identificar con mayor certeza los casos con mayor sospecha de SL <sup>(28-30)</sup>.

La información personal de la historia clínica del paciente y la identificación de casos familiares graficadas en un árbol genealógico, se considerada primordial para establecer una relación entre el cuadro clínico y los hallazgos moleculares del estudio del perfil genético.

Aquellos participantes que cumplen los criterios planteados son candidatos al estudio de secuenciamiento molecular, mientras que aquellos que no, pero poseen al menos uno de los criterios, se consideran casos probables y se les realiza la inestabilidad microsatelital (IMS) y/o la inmunohistoquímica (IHQ) previo al estudio molecular génico.

Cerca de un 40% no presentarán mutación en los genes MMR, así cumplan con los criterios de Amsterdam, y serán considerados como neoplasias colorrectales de tipo X, que por lo general afectará a personas mayores de 50 años, con una localización predominantemente distal y no constituye un riesgo de desarrollar alguna otra neoplasia <sup>(32)</sup>.

### **Modelos matemáticos predictivos en CCR**

Hoy, existen modelos matemáticos que pueden predecir y nos permiten establecer la probabilidad que tiene un individuo que ha tenido cáncer colorrectal de ser

portador de alguna mutación de tipo MMR. Este análisis se basa principalmente en los antecedentes personales y familiares de CCR.

Estos modelos matemáticos hacen posible la selección de pacientes a los cuales es casi mandatorio realizar el estudio genético y a los cuales no; es una herramienta básica que sirve de referencia para saber que paciente serán incluidos en el estudio. Se espera contar con al menos cifras similares a las reportadas en otros estudios de igual magnitud para que puedan ser comparables y reproducibles a nivel nacional.

Para este fin, en estos modelos matemáticos cuando la probabilidad arroja un 10% a más, estos son los individuos a los cuales deberá realizarse el estudio genético molecular. Todo paciente con antecedente de neoplasia colorrectal ya sea con o sin poliposis a una edad temprana menor de 50 años, debe pasar por una evaluación clínico genética, de esta manera identificar precozmente las variantes hereditarias y, además, brindar la asesoría genética al paciente y sus familiares en riesgo. Se podrá de esta manera, evaluar medidas de monitoreo y estrategias preventivas que generen impacto en la morbimortalidad.

Uno de estos modelos, el PREMM5 (PREdiction Model for gene Mutations) es un algoritmo de predicción clínica que estima la probabilidad acumulativa de un individuo portador de una mutación de línea germinal en los genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o EPCAM. Las mutaciones en estos genes causan el síndrome de Lynch. Además de la información sobre el individuo evaluado, el modelo requiere:

Un historial personal o familiar de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio (uterino) u otros cánceres asociados.

Tipos de cáncer y edades en el momento del diagnóstico de familiares de primer grado del lado afectado de la familia (padres, hermanos, hijos).

Tipos de cáncer y edades en el momento del diagnóstico de familiares de segundo grado del lado afectado de la familia (abuelos, nietos, tías, tíos, sobrinas, sobrinos).

Este modelo es el estándar a nivel mundial por lo que será utilizado como referencia para incluir a los pacientes en el estudio.

### **Características moleculares del CCR en Latinoamérica**

Rossi et al. publicaron datos clínicos, patológicos y además características moleculares de aquellos pacientes sospechosos de SL, para lo cual se incluyeron registros de neoplasias hereditarias de 8 países de Latinoamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú y Uruguay). Se pudo demostrar que las variantes moleculares fueron amplias, con casi 220 variantes, las más frecuentes fueron el gen MLH1, MSH2, MSH6, y PMS2, con un 19% de variantes no reportadas previamente <sup>(33)</sup>.

En Perú, Egoavil et al. evaluaron 90 casos de pacientes con cáncer colorrectal <sup>(34)</sup>, y analizó la IHQ de las proteínas MMR, su inestabilidad microsatelital, y la hipermetilación del gen MLH1, así como el análisis de los genes KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) y BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1); Se identificó cerca de un 38.8% de casos deficiencia en los genes MMR y estableció una diferencia estadísticamente significativa en la edad del paciente al momento del diagnóstico en la población peruana, siendo 59 años, frente a 71 años que fue la edad reportada en países occidentales.

Además, el trabajo de Ruiz et al. describieron las características y factores relacionados al pronóstico en pacientes jóvenes atendidos en el INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) en un periodo de estudio de 5 años. Se demostró que un 45.9% de pacientes poseía el cáncer localizado solo en el recto, cerca del 13.2% tenía algún antecedente familiar asociado y un 8.6% se logró establecer un patrón hereditario de tipo autosómico dominante.

### **El manejo del paciente con CCR**

Todos los estudios enfatizan en la importancia del manejo de tipo individualizado, teniendo como base principal la información del sujeto de estudio y los antecedentes relevantes familiares del paciente. Todas las guías existentes y validadas respaldan que para un manejo adecuado de los casos en los que existe predisposición genética, se debe establecer una buena comunicación, no solo al

paciente afecto, sino también al entorno familiar, enfocando sobre principalmente, los riesgos a corto, mediano y largo plazo en base a las alteraciones genéticas que posee, su edad y género.

### **La sobrevida global en los pacientes con síndrome de Lynch**

Estudios recientes importantes, como los de Moller, Seppala et al., en 2016 y 2017 (35,36), que se realizaron en Europa; se evidenció un gran número de portadores de mutaciones en los genes MMR, los cuales se mantuvieron bajo vigilancia activa con colonoscopías anuales, en los cuales se logró encontrar un número alarmante de casos de neoplasias colorrectales, a pesar de dicha vigilancia. Lo único favorable fue que la sobrevida a largo plazo de estos pacientes fue >85-90% a 5 años.

Sin embargo, en relación, a la sobrevida en paciente con síndrome de Lynch no existe data nacional comparable para este estudio por lo que es de vital importancia establecer si la sobrevida global a tres años es similar a los pacientes con cáncer colorrectal esporádico. Nuestra teoría es que podría ser inferior ya que se trata de población más joven y el curso y evolución de la enfermedad podría ser más agresiva e incluso ser detectada en estadios más avanzados.

### **La asesoría genética y el control de riesgos**

El riesgo de desarrollar cáncer basado en la historia personal y familiar del paciente puede cambiar significativamente si se detecta la alteración molecular específica en el grupo familiar. Conocer al portador familiar es fundamental para el inicio de la asesoría genética de los pacientes en riesgo.

Todo paciente que cumpla con los criterios clínicos de sospecha debiera ser referido para ser evaluado por un médico genetista quien podrá determinar si el caso es hereditario o esporádico. Para esta evaluación, se requiere conocer los antecedentes personales y familiares oncológicos del individuo los cuales se representan en un árbol genealógico; además, se solicitarán estudios genéticos confirmatorios y se explicará de forma detallada al paciente sobre los alcances de los resultados y las implicancias en el tratamiento para el mismo paciente y sus familiares que pudieran estar afectados.

Un beneficio que se logra luego de la evaluación es seleccionar a los pacientes que iniciaran una vigilancia activa a través de colonoscopías seriadas. Se menciona que, en pacientes portadores de mutaciones germinales, se ha logrado una disminución del 62% en la incidencia de nuevos casos de cáncer colorrectal y una reducción en mortalidad global del 65%, lo que es un gran impacto en este grupo poblacional.

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Asesoría genética:** Es un proceso en el cual un profesional calificado comparte información acerca de afecciones genéticas. Esta información incluye aspectos específicos acerca de la afección en cuestión, exámenes utilizados para identificarla y ayuda para comprender cualquier resultado de las pruebas de laboratorio.

**BRAF:** Es un gen que participa en la señalización y multiplicación celular. Su alteración permite la diseminación de las células cancerosas.

**Cáncer hereditario no polipósico:** es la forma más común de cáncer colorrectal hereditario, también se le conoce como síndrome de Lynch.

**Cribado:** realización de pruebas diagnósticas a personas, en principio sanas, para distinguir aquellas que probablemente estén enfermas de las que probablemente no lo están.

**Exoma:** es la parte del genoma (conjunto de moléculas de DNA) formado por los exones que son los fragmentos de DNA que se transcriben para dar lugar a las proteínas.

**Exones:** Las partes de la secuencia de genes que contienen la información para producir las proteínas

**Genoma:** Conjunto formado por el material genético del ADN de los cromosomas y de las mitocondrias.

**Hipermetilación:** es un proceso por el cual se añaden grupos metilo al ADN. La metilación modifica la función del ADN cuando se encuentra en el gen promotor. La metilación del ADN generalmente actúa para reprimir la transcripción génica.

**Incidencia:** es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.

**Inestabilidad microsatelital:** Cambio que se presenta en ciertas células en el cual el número de bases repetidas del ADN en un microsatélite (secuencia de ADN corta y repetida) es diferente del número que se heredó.

**Inmunohistoquímica:** La inmunohistoquímica es un procedimiento que tiene como objetivo detectar, amplificar y hacer visible un antígeno específico, que generalmente es una proteína. Esta técnica permite identificar la localización de una sustancia específica a nivel tisular o celular.

**KRAS:** es una proteína que participa en la señalización celular y que además puede controlar el crecimiento, maduración y la muerte celular, por lo que su alteración implicaría un crecimiento anormal celular.

**MMR:** es un sistema que reconoce y repara algunas formas de daño en el ADN

**Metacrónica:** se refiere a una segunda neoplasia maligna diagnosticada entre 6 meses y 10 años después del diagnóstico del primer cáncer

**Mutación:** representa un cambio al azar en la secuencia de nucleótidos de ADN, que permite generar variantes en las características que se expresan fenotípicamente.

**Penetrancia:** es la proporción de una población que puede expresar el fenotipo patológico de la enfermedad entre todos los que presentan un genotipo portador de un alelo mutado.

**Poliposis adenomatosa familiar (PAF):** es una enfermedad hereditaria caracterizada por la aparición de gran de pólipos a nivel del colon y/o recto a una edad temprana, con lo cual aumenta la probabilidad de malignizarse y transformarse en una neoplasia colorrectal.

**Prevalencia:** Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.

**Secuenciamiento:** es un conjunto de métodos y técnicas bioquímicas cuya finalidad es la determinación del orden de los nucleótidos del ADN

**Sincrónica:** aquel cáncer nuevo detectado al mismo tiempo que un cáncer conocido, o hasta 6 meses después de su diagnóstico, que demostró una histología distinta.

**Síndrome:** Conjunto de síntomas que se presentan juntos y son característicos de una enfermedad o de un cuadro patológico determinado provocado, en ocasiones, por la concurrencia de más de una enfermedad.

**Sobrevida global:** Es el porcentaje de pacientes que seguirán vivos luego de un período de tiempo determinado, por lo general se mide desde el inicio del tratamiento.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación**

El presente estudio pretende describir la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósicos que acuden al Hospital Santa Rosa, así como conocer las características sociodemográficas de la población afecta, la frecuencia en el grupo de estudio y las mutaciones más frecuentemente halladas. Al tratarse de un estudio descriptivo observacional no requiere hipótesis.

### **3.2 Variables y su definición operacional**

#### **Variables**

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Estadio clínico al debut
5. Tipo de tratamiento recibido
6. Respuesta al tratamiento recibido
7. Mortalidad
8. Historia personal de cáncer colorrectal
9. Historia personal de otra neoplásica extracolónica
10. Historia familiar de cáncer colorrectal
11. Historia familiar de otra neoplásica extracolónica
12. Mutación en genes reparadores de ADN (MMR)

## Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa	Número de años cumplidos	Razón	Número de años cumplidos	Fecha de nacimiento DNI
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a varones y mujeres	Cualitativa	Género	Nominal	1.- Varón 2.- Mujer	DNI
Procedencia	Parte del Perú de donde procede el paciente	Cualitativa	Región	Nominal	Nombre del Departamento del Perú	DNI
Estadio clínico al debut	Extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico	Cualitativa	Grado de diseminación	Nominal	1.-Temprano 2.-Avanzado	Historia clínica
Tratamiento recibido	Tipo de tratamiento contra el cáncer aceptado y usado por los oncólogos	Cualitativa	Tipos de tratamiento	Nominal	1.- Seguimiento 2.- Quimioterapia IV 3.- Anti-hormonal 4.-Terapia target 5.- Quimioterapia oral 6.- Cirugía	Historia clínica
Respuesta al tratamiento	Condición de la enfermedad en relación al tratamiento recibido	Cualitativa	Valoración de respuesta al tratamiento	Nominal	1.- En remisión 2.- En respuesta 3.- En progresión	Historia clínica
Mortalidad	Fallecimiento a consecuencia de la enfermedad oncológica	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento del paciente	Razón	1.- Meses de sobrevida	Historia clínica
Historia personal de cáncer colorrectal	Antecedente de neoplasia colorrectal en el sujeto de estudio	Cualitativa	Antecedente personal de cáncer colorrectal	Nominal	1.- Si 2.- No	Historia clínica / Entrevista
Historia personal de otra neoplásica extracolónica	Antecedente de otra neoplasia extracolónica en el sujeto de estudio	Cualitativa	Tipo de neoplasia extracolónica	Nominal	1.- Ovario 2.- Estómago 3.- Intestino delgado 4.- Tracto urinario, vejiga, riñón 5.- Vía biliar 6.- Cerebro 7.- Páncreas 8.- Glándulas sebáceas y piel	Historia clínica / Entrevista
Historia familiar de cáncer colorrectal	Familiar de primer grado con historia de cáncer colorrectal	Cuantitativa	Número de familiares (Padre, hermanos o hijos) con	Ordinal	1.- Ninguno 2.- 1 3.- 2 o más	Historia clínica / Entrevista

			cáncer colorrectal			
Historia familiar de cáncer colorrectal	Familiar de segundo grado con historia de cáncer colorrectal	Cuantitativa	Número de familiares (abuelos, nietos, tías, tíos, sobrinas, sobrinos) con cáncer colorrectal	Ordinal	1.- Ninguno 2.- 1 3.- 2 o más	Historia clínica / Entrevista
Historia familiar de otra neoplásica extracolónica	Al menos un familiar de 1er o 2do grado con historia de otra neoplasia extracolónica	Cualitativa	Antecedente familiar de otra neoplasia extracolónica	Nominal	1.- Si 2.- No	Historia clínica
Mutación en genes reparadores de ADN (MMR)	Mutación específica en alguno de los genes de reparación del ADN	Cualitativa	Presencia de mutación genética en muestra de patología	Nominal	1.- MLH1 2.- MSH2 3.- MSH6 4.-PMS2	Inmunohistoquímica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Estudio cuantitativo observacional, descriptivo, longitudinal, retroprospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población Universo**

Pacientes con cáncer colorrectal de novo diagnosticados desde el 1 de julio 2020 al 30 de junio de 2023 en el Servicio de Oncología del Hospital Santa Rosa.

#### **Población de estudio**

Pacientes con cáncer colorrectal de novo mayores de 18 años y menores de 50 años diagnosticados desde el 1 de julio 2020 a 30 de junio de 2023 en el Servicio de Oncología del Hospital Santa Rosa.

#### **Criterios de elegibilidad**

##### **De inclusión**

Pacientes mayores de 18 años y menores de 50 años con diagnóstico de cáncer colorrectal hereditario no polipósico de novo.

##### **De exclusión**

Casos que no cuenten con muestra de tejido para inmunohistoquímica  
Paciente que no brinden su consentimiento para su participación

##### **Tamaño de la muestra**

Incluye toda la población del estudio que cumpla con los criterios de inclusión de los años 2020-2023. Se calcula aproximadamente 1200 pacientes con cáncer colorrectal.

##### **Muestreo**

Inicialmente se procederá a incluir a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del estudio; posteriormente, se establecerá si los mismos cuentan con

algún criterio de exclusión. El total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán considerados para el presente estudio.

El muestreo será de tipo no probabilístico continuo conforme se vayan incluyendo los pacientes en la base de datos del estudio prospectivo.

#### **4.3 Técnica y procedimiento de recolección de datos**

Se utilizará como instrumento una ficha de recolección de datos (Anexo N°1), el cual tendrá como objetivo recabar las variables de estudio de la información consignada en las historias clínicas, esta información se complementará con una entrevista mediante llamada telefónica, a través de la cual se realizarán las preguntas de la ficha de entrevista (anexo 2), previa toma de consentimiento informado (anexo 3) que será aplicada en la primera consulta presencial del paciente en la institución.

#### **4. Procesamiento y análisis de datos**

Los investigadores revisarán las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer novo diagnosticados desde el 1 de julio 2020 al 30 de junio 2023 en el Servicio de Oncología del Hospital Santa Rosa, Lima, Perú y seleccionarán los casos que cumplan con los criterios de selección mencionados en la sección de metodología; se registrará la información correspondiente a las variables consideradas en el estudio dentro de la ficha de datos (anexo 1).

Asimismo, se mantendrá la confidencialidad de la información recolectada. La información adicional será obtenida a través de una entrevista mediante llamada telefónica. Los datos registrados en las fichas de recolección de datos serán digitados en un base de datos estructurada en el software Microsoft Excel 2010.

Luego de realizar el llenado de los datos en la base, se procederá a realizar una revisión para constatar la consistencia de los datos recolectados. Una vez construida la base de datos, se exportará al software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0, donde se procederá a la codificación y revisión de las variables.

### **Plan de análisis de datos**

Se realizará un análisis descriptivo de la información recolectada a través de frecuencias y porcentajes para las variables en escala nominal u ordinal, y de medidas de resumen (promedio, mediana y rango) para las variables en escala de razón o intervalo. Se calculará la sobrevivencia de los casos a uno y dos años.

Se presentará la frecuencia del cáncer colorrectal hereditario no polipósico, tabla con números y porcentajes de las características epidemiológicas de la población con cáncer colorrectal hereditario no polipósico, y una tabla resumen de las mutaciones genéticas más frecuentes de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

### **4.5 Aspectos éticos**

En el estudio a realizar se procederá a hacer revisión de historias clínicas de la institución, y llamadas telefónicas a los pacientes considerados para el estudio; por lo que, se solicitará el consentimiento informado (anexo 3) en la primera consulta presencial que tengan los pacientes en la institución. Los datos pertinentes de los pacientes serán registrados y se resguardará su identidad mediante un código identificador para mantener la confidencialidad. El presente protocolo de investigación será sometido a revisión por el Comité de ética de la facultad de medicina de la USMA y después presentado al Comité de Ética del Hospital Santa Rosa previo a su ejecución.

## CRONOGRAMA

Semana	Diciembre 2021				Enero 2022 – junio 2023	Julio 2023 – enero 2024			
	1	2	3	4		1	2	3	4
Redacción final del proyecto de investigación	X								
Aprobación del proyecto de investigación		X	X	X					
Recolección de datos					X				
Procesamiento y análisis de datos						X			
Elaboración del informe						X	X		
Correcciones del trabajo de investigación						X	X		
Aprobación del trabajo de investigación							X	X	X
Publicación del artículo científico									X

## PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	350.00
<b>Adquisición de software</b>	1000.00
<b>Internet</b>	200.00
<b>Impresiones</b>	300.00
<b>Logística</b>	400.00
<b>Traslados</b>	800.00
<b>TOTAL</b>	<b>3050.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. World Health Organization. The Global Cancer Observatory (Globocan). Cancer today, 2018. [Internet] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Oficina de Estadística del Hospital Santa Rosa. Boletín informativo anual N° 21, pag 20. 2019
3. Manrique Javier E., Sullcahuamán-Allende Yasser, Limache-García Abel. Asesoría genética sobre cáncer en el Perú. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública. 30(1): 118-123 [Internet]. 2013. Extraído el 18 de Julio del 2020. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342013000100022&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342013000100022&lng=es).
4. Balmaña, J., Castells, A., Cervantes, A., & ESMO Guidelines Working Group. Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21 Suppl 5, v78–v81. [Internet]. 2010. Extraído el 15 de agosto del 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq169>
5. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower Cancer Incidence in Amsterdam-I Criteria Families Without Mismatch Repair Deficiency: Familial Colorectal Cancer Type X. *JAMA*;293(16):1979–1985. [Internet]. 2005. Extraído el 15 de agosto del 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200778>
6. Casimiro C. Factores etiopatogénicos en el cáncer colorrectal. Aspectos nutricionales y de estilo de vida (segunda de dos partes). *Nutr Hosp*.17(3):128-38. [Internet]. 2007. Extraído el 15 de agosto del 2020. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-14726>
7. Plazzer JP, Sijmons RH, Woods MO, Peltomäki P, Thompson B, Den Dunnen JT, Macrae F. The InSiGHT database: utilizing 100 years of insights into Lynch syndrome. *Fam Cancer*.12(2):175-80. [Internet]. 2013. Extraído el 15 de julio del 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23443670/>
8. Wielandt AM, Zárata AJ, Hurtado C, Orellana P, Alvarez K, Pinto E, et al. [Lynch syndrome: selection of families by microsatellite instability and immunohistochemistry]. *Rev Med Chil*;140(9):1132-9. [Internet]. 2012. Extraído el 15 de julio del 2020. Disponible en:

[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012000900005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000900005)

9. Douillard JY. Microsatellite instability and mismatch repair genes in colorectal cancer: useful tools for managing patients and counseling their relatives. *Clin Colorectal Cancer*;9(4):193-4. [Internet]. 2010. Extraído el 15 de julio del 2020. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v34n4/a02v34n4.pdf>
10. Rangel MC, Da Silva SD, Pereira NC, Dominguez MV. Essentials of Molecular Biology in Cancer Research. *Applied Cancer Research*;v.28, p. 2-10. [Internet]. 2008. Extraído el 15 de julio del 2020. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292014000400002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292014000400002)
11. Valentin MD, da Silva FC, dos Santos EM, Lisboa BG, de Oliveira LP, Ferreira Fde O, ET al. Characterization of germline mutations of MLH1 and MSH2 in unrelated south American suspected Lynch syndrome individuals. *Fam Cancer*;10(4):641-7. [Internet]. 2011. Extraído el 18 de julio del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943474/>
12. Dominguez-Valentin M, Nilbert M, Wernhoff P, López-Köstner F, Vaccaro C, Sarroca C, et al. Mutation spectrum in South American Lynch syndrome families. *Hered Cancer Clin Pract.*;11(1):18. [Internet]. 2013. Extraído el 18 de julio del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3904200/>
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Cáncer hereditario*. Madrid: Dispublic, S.L.; 2006.
14. Clarke, E.V., Muessig, K.R., Zepp, J. et al. Implementation of a Systematic Tumor Screening Program for Lynch Syndrome in an Integrated Health Care Setting. *Familial Cancer* 18, 317–325. [Internet]. 2019. Extraído el 19 de julio del 2020. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10689-019-00123-x>
15. Yu L, Yin B, Qu K, Li J, Jin Q, Liu L, Liu C, Zhu Y, Wang Q, Peng X, Peng X, et al: Screening for susceptibility genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Oncol Lett* 15: 9413-9419 [Internet]. 2018. Extraído el 19 de julio del 2020. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8504>

16. Chika N, Eguchi H, Kumamoto K, et al. Prevalence of Lynch syndrome and Lynch-like syndrome among patients with colorectal cancer in a Japanese hospital-based population. *Jpn J Clin Oncol.*;47(2):108-117. [Internet]. 2017. Extraído el 22 de julio del 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920101/>
17. Kravochuck SE, Church JM. Hereditary non-polyposis colorectal cancer/Lynch syndrome in three dimensions. *ANZ J Surg*;87(12):1006-1010. [Internet]. 2017. Extraído el 22 de julio del 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ans.13483>
18. Lee J, Xiao YY, Sun YY, et al. Prevalence and characteristics of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome in immigrant Asian colorectal cancer patients. *BMC Cancer.*;17(1):843. [Internet]. 2017. Extraído el 22 de julio del 2020. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3799-y>
19. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*; 66:464–472. [Internet]. 2017. Extraído el 23 de mayo del 2021. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/66/3/464.full.pdf>
20. Esmailzadeh A, Akhavan Rezayat K, Mosanan Mozaffari H, Bahari A, Ghanaei O, Ganji A, Mokhtarifar A, Rahmani Khorram M, Goshayeshi L. Prevalence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in patients with colorectal cancer in Iran: a systematic review. *Rev Clin Med*;3(3):98-104. [Internet]. 2016. Extraído el 25 de julio del 2020. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/5a50/b2b03d95fb8ed0c0e50c8b12aba147f2436a.pdf>
21. Kumamoto K, Ishida H, Suzuki O, et al. Lower prevalence of Lynch syndrome in colorectal cancer patients in a Japanese hospital-based population. *Surg Today*;46(6):713-720. [Internet]. 2016. Extraído el 25 de julio del 2020. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-015-1232-1>
22. Liu F, Yang L, Zhou X, et al. Clinicopathological and genetic features of Chinese hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Med Oncol.*;31(10):223. [Internet]. 2014. Extraído el 25 de julio del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4162985/>

23. Ñique Carbajal, Cesar, Sánchez Renteria, Fernando, Lettieri, Barbara, Wernhoff, Patrik, & Domínguez-Valentin, Mev. Caracterización molecular de cáncer colorrectal hereditario en Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 34(4), 299-303. [Internet]. 2014. Extraído el 28 de julio del 2020. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292014000400002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292014000400002)
24. Warden G, Harnett D, Green J, et al. A population-based study of hereditary non-polyposis colorectal cancer: evidence of pathologic and genetic heterogeneity. *Clin Genet.*;84(6):522-530. [Internet]. 2013. Extraído el 28 de julio del 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23278430/>
25. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA.*;308(15):1555-1565. [Internet]. 2012. Extraído el 28 de julio del 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1383232>
26. Wielandt A, Zárate A, Hurtado C, Orellana P, Álvarez K, Pinto E et al. Síndrome de Lynch: selección de pacientes para el estudio genético mediante análisis de inestabilidad microsatelital e inmunohistoquímica. *Rev. méd. Chile.*; 140(9): 1132-1139. [Internet]. 2012. Extraído el 28 de julio del 2020. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872012000900005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000900005)
27. International Agency for Research Cancer, World Health Organization. Globocan: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. [Internet]. 2012. Extraído el 05 de agosto del 2020. Disponible en: <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/>
28. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Perú. Perfil epidemiológico. [Internet]. 2019. Extraído el 05 de agosto del 2020. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
29. Bandres F, Urioste M. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: principales síndromes. Madrid: Fundación Tejerina; 2011.
30. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.*;138(6):2044-58. [Internet]. 2010. Extraído el 08

- de agosto del 2020. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057468/>
31. Centelles JJ. General aspects of colorectal cancer. *International Scholarly Research Notices*, vol. 2012, 19 pages. [Internet]. 2012. Extraído el 10 de agosto del 2020. Disponible en:  
<https://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/139268/>
  32. Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. *Nat Rev Genet.*;13(11):795-806. [Internet]. 2012. Extraído el 11 de agosto del 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044827/>
  33. Monteiro Santos EM, Valentin MD, Carneiro F, de Oliveira LP, de Oliveira Ferreira F, Junior SA, et al. Predictive models for mutations in mismatch repair genes: implication for genetic counseling in developing countries. *BMC Cancer*; 12:64. [Internet]. 2012. Extraído el 11 de agosto del 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3305354/>
  34. Rossi BM, Palmero EI, Lopez-Kostner F, Sarroca C, Vaccaro CA, Spirandelli F, et al. A survey of the clinicopathological and molecular characteristics of patients with suspected Lynch syndrome in Latin America. *Bmc Cancer.*;17(1):623. [Internet]. 2017. Extraído el 15 de agosto del 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28874130/>
  35. Egoavil CM, Montenegro P, Soto JL, Casanova L, Sanchez-Lihon J, Castillejo MI, et al. Clinically important molecular features of Peruvian colorectal tumours: high prevalence of DNA mismatch repair deficiency and low incidence of KRAS mutations. *Pathology.*;43(3):228-33. [Internet]. 2011. Extraído el 15 de agosto del 2020. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872014001100007](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014001100007)
  36. P. Moller, *et al.* Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*, 66 (3), pp. 464-472. [Internet]. 2017. Extraído el 15 de julio del 2020. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26657901/>
  37. P. Moller, *et al.* Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective

Lynch syndrome database. Gut. [Internet]. 2016. Extraído el 15 de julio del 2020. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/66/9/1657>

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos
<p>Sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico Hospital Santa Rosa 2020 - 2023</p>	<p>¿Cuál es la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa durante los años 2020 al 2023?</p>	<p>Objetivo principal: Conocer la sobrevida global de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa durante los años 2020 al 2023.</p> <p>Objetivos secundarios: -Determinar la frecuencia del cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa durante los años 2020 al 2023. -Determinar las características epidemiológicas de la población con cáncer colorrectal hereditario no polipósico que acuden al Hospital Santa Rosa durante los años 2020 al 2023. -Describir las mutaciones genéticas más frecuentes de los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico en el Hospital Santa Rosa durante los años 2020 al 2023.</p>	<p>Estudio cuantitativo observacional, tipo serie de casos longitudinal, retrospectivo</p>	<p>Población de estudio: Pacientes con cáncer colorrectal de novo mayores de 18 años y menores de 50 años diagnosticados desde el 01 de julio 2020 al 30 de junio del 2023 en el Servicio de Oncología del Hospital Santa Rosa.</p> <p>Procesamiento de datos: Los investigadores revisarán las historias clínicas de los pacientes y seleccionarán los casos que cumplan con los criterios de selección mencionados en la sección de metodología; se registrará la información correspondiente a las variables consideradas en el estudio dentro de la ficha de datos (Anexo N°2). La información adicional será obtenida a través de una entrevista mediante llamada telefónica.</p> <p>Los datos registrados en las fichas de recolección de datos serán digitados en un base de datos estructurada en el software Microsoft Excel 2010. Luego de realizar el llenado de los datos en la base, se procederá a realizar una revisión para constatar la consistencia de los datos recolectados. Una vez construida la base de datos, se exportará al software estadístico SPSS 20.0, donde se procederá a la codificación y revisión de las variables.</p>



### 3. Instrumentos de recolección de datos

ENCUESTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
<b>Sexo</b>	
Masculino	
Femenino	
<b>Edad Actual (Años)</b>	
<b>¿Ha tenido usted cáncer colorrectal?</b>	
No	
Sí	
<b>¿Ha tenido usted otro cáncer (Ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario, vejiga, riñón, vía biliar, páncreas, cerebro, glándula sebácea o piel)?</b>	
No	
Sí	
<i>Parientes de primer grado incluyendo (padres, hermanos, hijos)</i>	
<b>¿Cuántos familiares afectados con cáncer colorrectal?</b>	
Ninguno	
1	
2 o más	
<b>¿Cuántos familiares de primer grado han tenido cáncer endometrial (uterino)?</b>	
Ninguno	
1	
2 o más	
<b>¿Algún familiar de primer grado ha tenido otro cáncer (Ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario, vejiga, riñón, vía biliar, páncreas, cerebro, glándula sebácea o piel)?</b>	
No	
Sí	
<i>Parientes de segundo grado incluyendo (abuelos, nietos, tíos, tías, sobrinos, sobrinas)</i>	
<b>¿Cuántos familiares afectados con cáncer colorrectal?</b>	
Ninguno	
1	
2 o más	
<b>¿Cuántos familiares de primer grado han tenido cáncer endometrial (uterino)?</b>	
Ninguno	
1	
2 o más	

**¿Algún familiar de segundo grado ha tenido otro cáncer (Ovario, estómago, intestino delgado, tracto urinario, vejiga, riñón, vía biliar, páncreas, cerebro, glándula sebácea o piel)?**

No

Yes

#### **4. Consentimiento informado**

### **INFORMACION Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPANTES ADULTOS DEL ESTUDIO**

---

### **INCIDENCIA DEL CANCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSIKO HOSPITAL SANTA ROSA 2020 - 2023**

---

N.º del estudio:

MEDICO DEL ESTUDIO: Dra. Sandy Carmona Lozano

INSTITUCION: Hospital Santa Rosa

COMITÉ DE EVALUACION ETICA: Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Santa Rosa

CENTRO DE INVESTIGACIÓN: Hospital Santa Rosa

---

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación autorizado por el Hospital Santa Rosa porque usted es un paciente candidato para este estudio. El objetivo de este estudio es determinar la incidencia del cáncer colorrectal hereditario de tipo no polipósico (síndrome de Lynch) en nuestro país y su impacto en la sobrevivida global de la enfermedad.

#### **¿PORQUE ESTAMOS REALIZANDO ESTE ESTUDIO?**

El cáncer es un problema de salud en el Perú, lo cual se ve influenciado por el difícil acceso al sistema público de salud. Una gran parte de los pacientes oncológicos son diagnosticados en etapas avanzadas y van a requerir tratamientos oncológicos basados en tratamiento médico. Una de las claves de la eficacia del tratamiento es el cumplimiento y la continuidad de los tratamientos.

En los casos de cáncer colorrectal hereditario no polipósico hay factores de riesgo familiares asociados que deben ser tomados en cuenta para establecer que pacientes cuentan con mayor riesgo de padecer en algún momento de su vida algún tipo de cáncer y específicamente el cáncer colorrectal. Es por eso que deben buscarse las mutaciones genéticas asociadas más frecuentes e investigar los antecedentes familiares de primera y segunda línea.

## **¿CÓMO SERA SU PARTICIPACION?**

Su participación es totalmente voluntaria. Este es un estudio observacional, eso significa que no habrá intervención en el manejo de su enfermedad neoplásica por parte del investigador; se le pedirá autorización para participar de una encuesta por llamada telefónica y el uso de sus datos registrados en la historia clínica del hospital donde es tratado. Usted tiene derecho a negarse a participar en este estudio y puede pedir se retire su información en cualquier momento de la ejecución del estudio.

## **¿CÓMO SE UTILIZARÁ MI INFORMACIÓN PERSONAL?**

Toda su información personal se tratará de manera confidencial. Al firmar este formulario, usted da su consentimiento para compartir la siguiente información personal con los investigadores participantes. Los resultados se utilizarán para saber más acerca del cáncer colorrectal hereditario no polipósico de nuestra institución y su impacto en la sobrevida global. Los resultados de este estudio se publicarán, por ejemplo, en revistas médicas o en línea, sin mencionar de ninguna forma que permita que las personas sepan quién es usted, con intención de mejorar el manejo de los pacientes oncológicos.

## **CONSENTIMIENTO**

Al firmar este formulario, doy mi consentimiento para que la información requerida por este estudio consignada en mi historia clínica y en mi entrevista telefónica sean utilizados como parte de una base de datos que contribuirá a generar una estadística nacional. Declaro que soy libre de negarme a participar de este estudio sin que ello signifique condición para mi atención regular en el Hospital Santa Rosa.

De tener preguntas sobre su participación en el presente estudio, sírvase contactar a Sandy Carmona Lozano al teléfono 932532282.

Además, confirmo que:

- Mi participación es totalmente voluntaria.

---

Nombres y apellidos del participante.

Hora de la firma

Letra de imprenta (EN MAYÚSCULAS)

---

Nombres y apellidos del Investigador.

Hora de la firma

Letra de imprenta (EN MAYÚSCULAS)