
	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

### INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

<b>Nombre del Macroproyecto:</b> Seleccione con una (x) el macro que mejor aplique:	
<input checked="" type="checkbox"/>	Investigación en el Instituto Nacional de Cancerología para generar conocimiento con el fin de contribuir al control integral del cáncer en Colombia
<input type="checkbox"/>	Diseño e implementación por El Instituto Nacional de Cancerología de un programa en salud pública para la prevención y control del cáncer en Colombia
<b>Nombre del Proyecto:</b> Impacto de la mutación del gen <i>KRAS</i> en la supervivencia de pacientes llevados a resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Instituto Nacional de Cancerología Colombia entre el año 2009 y 2015	
<b>Nombre del Proceso/procedimiento al que pertenece:</b>	Unidad de Cirugía Gastrointestinal
<b>Nombre del grupo área que propone:</b>	Cirugía gastro intestinal
<b>Nombre del grupo al que pertenece</b>	Cirugía gastro intestinal
<b>Responsable del proyecto:</b>	Oscar Guevara- Especialista en Cirugía hepatobiliar. Instituto Nacional de Cancerología
<b>Correo electrónico:</b>	oscarcir@hotmail.com
<b>Teléfonos:</b>	3183121062
<b>Cogestor(es) del proyecto interno e externo</b>	
1 Juan Javier Acevedo	Especialista en entrenamiento Cirugía gastrointestinal. Instituto Nacional de Cancerología
2. Helena Facundo	Especialista en Cirugía gastrointestinal. Instituto Nacional de Cancerología
<b>Horizonte del Proyecto (tiempo): fecha inicio/fecha final</b>	01-03-2020/ 28-2-2021
<b>Fuentes de financiación y valor</b>	
<b>Opción 1 Gastos de funcionamiento institucional</b>	\$ 61517480
<b>Opción 2 Recursos propios</b>	
<b>Opción 3</b>	\$ 0
<b>Valor total del proyecto:</b>	61517480

**CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL PLAN DE DESARROLLO INSTITUCIONAL VIGENTE**  
 Remítase al siguiente Link: [http://www.cancer.gov.co/images/pdf/POLITICA-PLANES-PROGRAMAS-Y-COMPRAS/planes%20y%20programas/Plan\\_de\\_%20Desarrollo\\_institucional-2015-2018.pdf](http://www.cancer.gov.co/images/pdf/POLITICA-PLANES-PROGRAMAS-Y-COMPRAS/planes%20y%20programas/Plan_de_%20Desarrollo_institucional-2015-2018.pdf)

<b>Eje</b>	Objetivos para el desarrollo de procesos misionales
<b>Línea</b>	Investigación
<b>Objetivo</b>	Incrementar la producción científica institucional
<b>Meta</b>	Publicaciones en revistas por dedicación a la labor de investigador mínimo en una (1) por tiempo completo a la investigación

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

## TÍTULO GENERAL DEL PROYECTO

Impacto de la mutación del gen *KRAS* en la supervivencia de pacientes llevados a resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Instituto Nacional de Cancerología Colombia entre el año 2009 y 2015

## INVESTIGADOR PRINCIPAL

Oscar Guevara- Especialista en Cirugía hepatobiliar. Instituto Nacional de Cancerología.

## INVESTIGADORES SECUNDARIOS O CO-INVESTIGADORES

Helena Facundo- Especialista en Cirugía gastrintestinal. Instituto Nacional de Cancerología


Juan Javier Acevedo- Especialista en entrenamiento Cirugía Gastrointestinal. Instituto Nacional de Cancerología

## RESUMEN EJECUTIVO

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con cáncer colorectal metastásico varía ampliamente, se han identificado algunos factores clinicopatológicos que impactan en la supervivencia, entre ellos, la mutación del gen *KRAS*. Esta mutación se presenta en un 15% a 35% de los pacientes con metástasis a hígado resecables de cáncer colorrectal, asociándose a mayores tasas de enfermedad extrahepática, pobre respuesta a la quimioterapia, margen de resección positivos, menores supervivencia global y libre de enfermedad después de metastasectomía. Se desconoce el papel de esta mutación en pacientes de nuestra población con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal que han recibido dentro de su manejo metastasectomía.

**Objetivo general:** Establecer la diferencia en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años en paciente llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS* y sin ella

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes mayores de 18 años que fueron llevados a cirugía de metastasectomía hepática por cáncer colorrectal en el Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo de enero 1 de 2009 a diciembre 31 de 2013. Se excluirán pacientes que no se les haya determinado la mutación del gen *KRAS* en ninguna de las piezas quirúrgicas, o que tengan datos incompletos en la historia clínica. Se tomará en cuenta para el estudio el censo de la población, considerando la totalidad de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo especificado. La información se obtendrá de la revisión de los registros de historias clínicas institucionales, incluyendo características sociodemográficas y clínicas. Se recolectará mediante el diligenciamiento de un instrumento de captura en el programa RedCap y se generará una base de datos. Se realizará inicialmente un análisis estadístico descriptivo de las variables descritas; para las variables cualitativas serán presentadas frecuencias absolutas y relativas resumidas en tablas o gráficas a demanda, mientras que para las variables cuantitativas se presentará el resumen de medidas de tendencia central, dispersión o de posición acordes a cada tipo de variable y a la determinación de normalidad que se observe en la distribución y cantidad de los datos. Posteriormente se realizará la estimación de las medianas de supervivencia a 5 años (global y libre de enfermedad) presentando datos univariados para pacientes con *K-ras* positivo y para pacientes con *k-ras* negativo mediante el método de Kaplan – Meier, permitiendo construir las gráficas de supervivencia individuales. También se compararán las gráficas de supervivencia de ambos grupos mediante el test de log rank. Para los análisis propuestos se utilizará el software R.

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

Impacto esperado: A través de este estudio se pretende ampliar el conocimiento sobre los factores pronósticos, entre éstos la mutación de k-ras y el beneficio de una resección quirúrgica a los pacientes con metástasis hepáticas de un cáncer primario colorectal. Además aportará a la formación de recurso humano en cirugía gastrointestinal.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorectal para el año 2018 ocupó el tercer lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad a nivel mundial<sup>1</sup>. El treinta por ciento de los pacientes con cáncer colorectal tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, otro 20% desarrolla metástasis hepáticas después de que se ha resecado el tumor primario. Lo que quiere decir que aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan metástasis hepáticas en algún punto del curso de su enfermedad y la media de supervivencia de estos pacientes sin tratamiento raramente exceden 1 año con un rango entre 3.8 a 21 meses<sup>2</sup>.

Actualmente, el pronóstico de pacientes ha sido medido con factores clinicopatológicos, por ejemplo el número y tamaño de las lesiones hepáticas, intervalo libre de enfermedad entre el momento del diagnóstico de tumor primario y el diagnóstico de metástasis, antígeno carcinoembrionario, y número de ganglios positivos<sup>3</sup>. Sin embargo estos factores no han sido validados en muchos centros y consideran que son de utilidad limitada, haciéndose necesario desarrollar nuevas herramientas pronósticas y así mejorar la selección de pacientes que se benefician de manejo quirúrgico.

Gracias a la mayor comprensión de la biología tumoral del cáncer colorectal, se han integrado biomarcadores en los sistemas de pronóstico. El gen *KRAS* ha sido ampliamente estudiado. Existe una alta concordancia del estado del gen *KRAS* del cáncer colorectal primario y la metástasis, se puede evaluar en biopsias o en muestras resecaadas del tumor primario.

La mutación del gen *KRAS* está presente en un tercio de los casos de cáncer colorectal metastásico a hígado potencialmente resecaables determinando un peor pronóstico en supervivencia global y recaída de los pacientes sometidos a cirugía receptiva.


En la actualidad, no existe ningún trabajo realizado en el país que permita determinar el papel de la mutación del gen *KRAS* en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorectal. Los trabajos existentes se han realizado en países orientales o anglosajones e incluyen pacientes con otras características, que hacen difícil extrapolar sus resultados a nuestra población con una situación sociodemográfica, clínica y de acceso al sistema de salud diferentes.

## 2. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

### OBJETIVO GENERAL

Establecer si existe diferencia en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorectal con mutación del gen *KRAS* y sin ella en el Instituto Nacional de Cancerología entre el año 2009 y 2015

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorectal atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre el año 2009 y 2015 con mutación del gen *KRAS* o sin ella
2. Comparar las curvas de supervivencia a 5 años de los pacientes con mutación del gen *KRAS* y sin ella llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorectal en el Instituto Nacional de Cancerología entre el año 2009 y 2015
3. Comparar las curvas de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con mutación del gen *KRAS* y sin ella llevados a metastasectomía hepática por cáncer colorectal en el Instituto Nacional de Cancerología entre el año 2009 y 2015

### 3. MARCO TEÓRICO

El cáncer colorectal para el año 2018 presentó 10.2% del total de nuevos casos de cáncer en general, y el 9.2% de total de muertes, ocupando el tercer lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad a nivel mundial<sup>1</sup>. El treinta por ciento de los pacientes con cáncer colorrectal tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y otro 20% desarrolla metástasis hepáticas después de que se ha resecado el tumor primario<sup>2</sup>. Lo que quiere decir que aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan metástasis hepáticas en algún punto del curso de su enfermedad y la media de supervivencia de estos pacientes sin tratamiento raramente exceden 1 año con un rango entre 3.8 a 21 meses.


En Colombia de acuerdo con las estimaciones anuales del Instituto Nacional de Cancerología, las cuales fueron calculadas con los datos obtenidos entre los años 2007 a 2011, la incidencia de cáncer de colon y recto es de 12,2 x 100.000 hombres y 12,3 x 100.000 mujeres, ocupando así el cuarto y tercer lugar respectivamente, entre los cánceres más frecuentes en la población colombiana<sup>4</sup>.

Se ha observado que de estos pacientes con compromiso hepático, llegan a cumplir criterios para resección solo 10% a 20% de los pacientes<sup>5</sup>. La resección quirúrgica es el único tratamiento que ofrece una posibilidad de curación y supervivencia a largo plazo, con tasas de supervivencia a 5 y 10 años en alrededor del 40% y 25%, respectivamente. Con una mediana de supervivencia de 3,6 años<sup>6</sup>. Se ha visto que alrededor del 30% desarrolla recurrencia y el 15% muere dentro del primer año después de la cirugía<sup>7</sup>.

Se debe diferenciar entre metástasis sincrónicas y metacrónicas. Se denominan sincrónicas aquellas que se diagnostican en el momento que se detecta el tumor primario y metacrónicas las que se diagnostican durante el seguimiento después del diagnóstico del tumor primario<sup>7</sup>.

La selección de los pacientes debe hacerse por un grupo multidisciplinario, donde participen cirujanos gastrointestinales y hepatobiliares, oncólogos clínicos, radiólogos y patólogos donde se determinara no solo la resección R0 si no también un adecuado remanente hepático<sup>6</sup>. El objetivo es conseguir una adecuada selección de pacientes con alta probabilidad de curación o una remisión sostenida de la enfermedad.

Los pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal deben ser evaluados en su condición clínica general y riesgo de morbilidad postoperatoria, para este fin se utiliza valoración preanestésica calculando la escala de ASA. Se realizan imágenes prequirúrgicas con el fin de determinar la resecabilidad entre las que se utilizan la ecografía hepatobiliar, la tomografía axial computarizada de abdomen contrastado (TAC), la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones – tomografía computarizada (PET-CT) donde

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

podremos definir compromiso extrahepático. En caso de lesiones hepáticas no resecables, se debe basar el tratamiento en quimioterapia y revaloraciones imagenológicas posteriores<sup>8</sup>.

La resección de las lesiones hepáticas es el único tratamiento que ha mostrado aumento de la supervivencia de estos pacientes, pero como se ha descrito solo del 10 al 15% tienen enfermedad resecable en el momento del diagnóstico. Sin embargo se han venido desarrollando múltiples estrategias quirúrgicas que han permitido, convertir paciente no resecables en resecables<sup>10</sup>.

Actualmente, en muchas instituciones la única contraindicación para la resección hepática es la incapacidad de lograr un margen negativo al tiempo que se asegura suficiente reserva hepática<sup>11</sup>.

Entre pacientes con metástasis hepática de cáncer colorectal se han determinado algunos factores pronósticos clinicopatológicos tales como características del tumor primario, su localización, estadio del T y N. Características de las metástasis, como tamaño, número, grado de diferenciación, y bordes libres de lesión. Presencia de enfermedad extrahepática. Elevación del antígeno carcinoembrionario y el intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y el hallazgo de la metástasis<sup>12</sup>.

Anteriormente se había establecido que pacientes con más de 3 o 4 metástasis tenían peor pronóstico por tanto eran excluidos de la terapia resectiva, sin embargo en nuevos estudios se ha visto que la supervivencia de estos pacientes es comparable con pacientes con menos metástasis que fueron llevados a cirugía, siempre y cuando tengan buena respuesta a la neoadyuvancia y evaluación ecográfica intraoperatoria para evitar dejar lesiones no observadas<sup>13</sup>.


Con respecto al tamaño de las metástasis muchos estudios han mostrado que un diámetro mayor a 5 cm tiene peor resultado, sin embargo esto ha sido rebatido y se ha encontrado evidencia que pacientes sometidos a resección de metástasis que medían 8 cm, la tasa de supervivencia global a los 5 años era comparable con la de pacientes con metástasis más pequeñas<sup>14</sup>.

Anteriormente, el margen tumoral mínimo negativo después de la resección de metástasis hepática de cáncer colorectal era de 1 cm. Sin embargo, estudios más recientes demuestran que lo relevante es tener márgenes negativos, independientemente del tamaño de los márgenes sin diferencias en supervivencia o el riesgo de recurrencia<sup>15</sup>.

La enfermedad extrahepática es conocida con una de las mayores limitantes para pensar en una cirugía resectiva, pero se ha demostrado que es posible una supervivencia prolongada después de la resección de metástasis hepáticas y pulmonares. Si se puede lograr una resección completa y la enfermedad se limita al pulmón y al hígado, se recomienda la resección quirúrgica<sup>16</sup>.

La funcionalidad hepática es otro punto importante que debe ser evaluado al momento de definir la resecabilidad, para esto usamos la clasificación de Child-pugh, pruebas de función hepática y si esta disponible se podría usar el test de retención de verde indocyanina y la volumetría hepática con tomografía<sup>9</sup>.

La viabilidad de la resección hepática también debe ser basada en tres criterios relacionados con el remanente hepático: (1) preservar dos segmentos hepáticos contiguos, (2) preservación de adecuada entrada y salida vascular, así como drenaje biliar, y (3) preservar adecuado volumen (> 20% en un hígado sano). Estudios volumétricos basados en tomografía son los más utilizados hasta el momento. En pacientes con un hígado normal, un remanente hepático menor de 20% se asoció con un aumento en la tasa de complicaciones postoperatorias. El límite seguro de resección en pacientes con enfermedad hepática crónica es menos claro. Sin embargo se han establecidos volúmenes mínimos para una resección segura. El 20% para pacientes con un hígado normal, el 30% para pacientes con lesión inducida por quimioterapia y 40% para pacientes con enfermedad hepática crónica

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

La respuesta radiológica como patológica a quimioterapia preoperatoria predicen una mejor o peor supervivencia después de la resección quirúrgica de la metástasis <sup>17</sup>. Los avances en los agentes quimioterapéuticos han cambiado el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico dramáticamente. La capecitabina fue el primer agente oral aprobado para su uso en estos pacientes y es una alternativa eficaz al 5-FU intravenoso y la leucovorina. La introducción de oxaliplatino e irinotecan en el arsenal quimioterapéutico dio lugar a tasas de respuesta de más del 50% y la conversión de metástasis no resecable a resecable hasta un 38% de los pacientes. Además, la aparición de anticuerpos monoclonales, bevacizumab y cetuximab han aumentado las tasas de respuesta a más del 80%. La quimioterapia moderna efectiva permite no solo reducir el tamaño de la enfermedad hepática sino también el tratamiento de la enfermedad sistémica para reducir la posibilidad de recaída. Otro beneficio del tratamiento sistémico preoperatorio es la identificación de pacientes cuya enfermedad progresa con la quimioterapia y que no se beneficiarían con la cirugía.

La quimioterapia neoadyuvante hace que las metástasis no resecables se puedan reseccionar en 14 a 38% de los pacientes, y muchos estudios han demostrado que la hepatectomía después de la reducción de metástasis no resecables con quimioterapia neoadyuvante puede dar como resultado una supervivencia prolongada similar a los que eran resecables inicialmente <sup>18</sup>.

Se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación para proveer una evaluación pronóstica de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal como lo es la escala de riesgo clínico FONG sin embargo su utilidad aun es incierta

Gracias a la mayor comprensión de la biología tumoral del cáncer colorrectal, se han integrado biomarcadores en los sistemas de pronóstico. El gen KRAS ha sido ampliamente estudiado. Existe una alta concordancia del estado de KRAS del cáncer colorrectal primario y la metástasis, se puede evaluar en biopsias o en muestras resecadas del tumor primario <sup>19</sup>.

La mutación KRAS se presenta hasta en una tercera parte de los pacientes con metástasis de cáncer colorrectal resecables, con impacto pronóstico negativo dado por mayores metástasis extrahepáticas y peor respuesta a la quimioterapia, incluso menor supervivencia global después de la resección por recidiva <sup>20</sup>. La incorporación del estado de la mutación KRAS a las puntuaciones de riesgo tradicionales podría mejorar la predicción de supervivencia <sup>21</sup>.

## 4. METODOLOGÍA

**4.1 Diseño del estudio:** Cohorte retrospectiva


**4.2. Hipótesis operativas:**

Ho: Es igual la supervivencia a 5 años de los pacientes llevados a metastasectomía hepática de cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS* y sin ella

Ha: Es diferente la supervivencia a 5 años de los pacientes llevados a metastasectomía hepática de cáncer colorrectal con mutación del gen *KRAS* y sin ella

**4.3. Definición de sujetos de estudio:**

**Criterios de Inclusión:**

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

1. Pacientes mayores de 18 años que fueron llevados a cirugía resectiva de metastasis hepáticas de cancer colorrectal durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología.

### **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes que no se les haya determinado la mutacion del gen *KRAS*.
2. Pacientes que tengan datos incompletos en la historia clínica

Cálculo de tamaño de muestra: Considerando que se tendrá en cuenta el censo de la población ( se estima que 100 pacientes cumplen con los criterios de inclusion para este estudio), no se realizara calculo de tamaño de muestra.

#### **4.4. Descripción de las intervenciones:**

No aplica; el diseño del estudio no involucra intervenciones, ya que se trata de un estudio retrospectivo.

#### **4.5. Procedimientos:**


Se procederá a:

- Se obtendrá el censo de pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal atendidos en el INC entre el año 2009 y 2015
- Se revisarán las bases de datos institucionales, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para recopilar los datos generales de los pacientes a ser tenidos en cuenta en el estudio.
- Se recolectará la información a partir de revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados, mediante el diligenciamiento de un instrumento de captura creado en el programa RedCap.
- Se generará una base de datos con la información ingresada mediante la captura de la información.
- Se solicitará validación de la información de la base de datos desde la oficina de monitoria y por parte del Data Manager (Grupo Área Análisis de Datos)
- Con la base de datos validada se procederá al análisis de los datos obtenidos como se observará en el apartado siguiente.

#### **3.6. Plan de análisis:**

Descripcion de la población estudiada (objetivo 1)

Se realizó una descripción de la población estudiada desde el punto de vista sociodemográfico y clínico, para las variables cualitativas serán presentadas frecuencias absolutas y proporciones resumidas en tablas y gráficas, mientras que para las variables cuantitativas se presentará el resumen de medidas de tendencia central, medidas de dispersión o medidas de posición acordes a cada tipo de variable y a la determinación de normalidad que se observe en la distribución y cantidad de los datos. La caracterización y analisis bivariado comparando algunas

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
		<b>Página 1 de 19</b>	

características sociodemográficas o clínicas entre los dos grupos de pacientes, aquellos con mutación del gen *KRAS* y sin ella.


Estimación de la supervivencias entre pacientes con mutacion del gen *KRAS* y sin ella (objetivos 2 y 3)

Se realizará análisis de supervivencia, mediante la estimación de las medianas de supervivencia a 5 años (global y libre de enfermedad) presentando datos univariados para pacientes con mutación de gen *KRAS* y sin ella, mediante el método de Kaplan – Meier permitiendo construir las gráficas de supervivencia individuales, adicionalmente se compararán las graficas de supervivencia de ambos grupos mediante el test de log rank. Para los análisis propuestos se utilizará el software R. El valor de p para determinar la significancia estadística será de 0.05.


#### 4.6.1 Variables

<b>Variabl e No.</b>	<b>Nombre</b>	<b>Etiqueta</b>	<b>Naturalez a</b>	<b>Nivel de Medició n</b>	<b>Categorías</b>	<b>Rango de valores</b>	<b>Unidad de medida</b>
1	<b>Número de caso</b>	Número de caso secuencial	Cualitativa	Nominal	NA	1,2,.....	NA
2	<b>Fecha de ingreso a la institución</b>	Fecha de la primera consulta de cirugía gastrointestinal en la institución expresado en día (dos dígitos de 01 a 31), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos.	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa	NA
3	<b>Número de Historia clínica</b>	Número de registro de la historia clínica expresado en 5 o 6 dígitos. Corresponde al registro del RA en el sistema SAP	Cualitativa	Nominal	NA	0000000000... ....	NA
4	<b>Nombre</b>	Iniciales del nombre de la paciente expresado en 3 letras: 2 nombres y apellido. Si tiene un solo nombre, 2 apellidos	Cualitativa	Ordinal	NA	AAA...	NA
5	<b>Edad</b>	contados desde el nacimiento hasta el momento de la metastasectomía y expresados en dos dígitos	Cuantitativa	De razón-continua	NA	18...	Años
6	<b>Sexo</b>	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y	Cualitativa	Nominal	1= Masculino 2= Femenino	NA	NA




	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>		<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>		<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>				


		fisiológicas de los seres humanos, que los definen como masculino o femenino					
7	<b>Fecha del diagnóstico de cancer colorrectal</b>	Fecha en la que se diagnosticó el cancer colorrectal por confirmación histológica, expresado en día (dos dígitos de 01 a 31), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos. Si se desconoce se registrará 99/99/9999	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa	NA
8	<b>Sitio del tumor primario</b>	Localización del cancer colorrectal definido por colonoscopia	Cualitativa	Nominal	1= Ciego 2= Colon ascendente 3= Colon transversal 4= Colon descendente 5= Colon sigmoide 6= Recto superior 7= Recto medio 8= Recto inferior 9= Sin registro	NA	NA
9	<b>Quimioterapia previa a la cirugía primaria</b>	Administración de agente quimioterapéutico antes de la cirugía para el cáncer colorrectal	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No	NA	NA
9.1	<b>Tipo de Quimioterapia previa a la cirugía primaria</b>	Tipo de agente quimioterapéutico administrado antes de la cirugía para el cáncer colorrectal. Desplegar esta variable si en la pregunta 9 respondió sí	Cualitativa	Nominal	esquema no dato	NA	NA
10	<b>Fecha de la cirugía del cancer colorrectal</b>	Fecha en la que se realizó la resección del cancer colorrectal por descripción quirúrgica, expresado en día (dos dígitos de 01 a 31), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos. Si se desconoce se registrará 99/99/9999	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa	NA
11	<b>Tipo de cirugía del cancer colorrectal</b>	Procedimiento quirúrgico realizado para el manejo del	Cualitativa	Nominal	1= Hemicolectomía derecha____ 2= Hemicolectomía izquierda____	NA	NA

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>		<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>		<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>				


		cancer colorrectal, registrado en la nota operatoria			3= Reseccion abdominoperineal____ 4= Reseccion anterior de recto 5= Reseccion anterior baja de recto 6= Otra? Cual _____		
<b>12</b>	<b>Estadío clínico</b>	Etapas de la enfermedad de acuerdo a hallazgos de la pieza quirúrgica, según la clasificación AJCC 8 edición	Cualitativa	Ordinal	1= I 2= IIA 3=IIB 4=IIC 5=IIIA 6=IIIB 7=IIIC 8=IVA 9=IVB 10=IVC 11=Sin registro	NA	NA
<b>13</b>	<b>Grado de diferenciación del tumor primario</b>	Diferenciación de la pieza quirúrgica, según la atipia citológica	Cualitativa	Nominal	1=Bien diferenciado 2=Moderadamente diferenciado 3=Mal diferenciado 4=Sin registro	NA	NA
<b>14</b>	<b>Quimioterapia posterior a la cirugía primaria</b>	Administración de agente quimioterapéutico después de la cirugía para el cáncer colorrectal	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No	NA	NA
<b>14.1</b>	<b>Tipo de Quimioterapia posterior a la cirugía primaria</b>	Tipo de agente quimioterapéutico administrado después de la cirugía para el cáncer colorrectal. Desplegar esta variable si en la pregunta 14 respondió sí	Cualitativa	Nominal	Esquema No dato	NA	NA
<b>15</b>	<b>Estado de enfermedad</b>	Estado del cáncer colorrectal al momento del diagnóstico de la metástasis hepática	Cualitativa	Nominal	1=Enfermedad metastásica inicial 2=Enfermedad recurrente 3=Sin registro	NA	NA
<b>16</b>	<b>Fecha del diagnóstico de metástasis hepática</b>	Fecha en la que se diagnosticó la metástasis hepática por imágenes (tomografía abdominal y/o resonancia magnética nuclear abdominal) y/o confirmada por el clínico, expresado en día (dos dígitos de 01 a 31), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos. Si se desconoce se	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa	NA

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>		<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>		<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>				

		registrará 99/99/9999					
<b>17</b>	<b>Quimioterapia previa a la metastasectomía</b>	Administración de agente quimioterapéutico antes de la resección de la metástasis hepática	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No	NA	NA
<b>17.1</b>	<b>Tipo de Quimioterapia previa a la metastasectomía</b>	Tipo de agente quimioterapéutico administrado antes de la resección de la metástasis hepática. Desplegar esta variable si en la pregunta 17 respondió sí	Cualitativa	Nominal	esquema no dato	NA	NA
<b>17.2</b>	<b>Temporalidad de la quimioterapia previa a la metastasectomía</b>	Tiempo en días entre el último ciclo de quimioterapia previa a la metastasectomía y la resección hepática	Cuantitativa	De razón-continua	NA	0,1....	días
<b>18</b>	<b>Marcador tumoral previo a la metastasectomía</b>	Nivel de Antígeno carcinoembrionario (ACE serico) tomado en los 2 últimos meses previos a la metastasectomía. Si la paciente tiene dos o mas, se registrará el valor mas cercano a la cirugía	Cuantitativa	De razón-continua	NA	0,1....	mg/dl
<b>19</b>	<b>Número de lesiones hepáticas</b>	Cantidad de lesiones metastásicas hepáticas diagnosticadas por imagen (tomografía abdominal y/o resonancia magnetica nuclear abdominal) previo a la metastasectomía hepática	Cuantitativa	De razón-continua	NA	1....	metástasis
<b>20</b>	<b>Fecha de metastasectomía hepática</b>	Fecha en la que se realizó la resección de la metástasis hepática, expresado en día (dos dígitos de 01 a 31), mes (dos	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa	NA

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>		<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>		<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>				

		dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos. Si se desconoce se registrará 99/99/9999					
21	<b>Tipo de cirugía para resección de metástasis hepática</b>		Cualitativa	Nominal	1= SEGMENTECTOMIA 2= HEPATECTOMIA DERECHA 3=HEPATECTOMIA IZQUIERDA_____ 4=HEPATECTOMIA CENTRAL_____		
22	<b>Medida de mayor metástasis hepática</b>	Diametro mayor de la metastasis hepatica mas grande, encontrado en la pieza quirúrgica	Cuantitativa	De razón-continua	NA	1....	mm
23	<b>Estado de resección en la metastasectomía</b>	Grado de reseccion del tejido tumoral con respecto a presencia o ausencia de tumor residual macroscopico y microscopico post cirugía.	Cualitativa	Nominal	1=R0 2=R1 3=R2 4= Sin dato	NA	NA
24	<b>Quimioterapia posterior a la metastasectomía</b>	Administración de agente quimioterapéutico despues de la resección de la metástasis hepática	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No	NA	NA
24.1	<b>Tipo de Quimioterapia posterior a la metastasectomía</b>	Tipo de agente quimioterapéutico administrado despues de la resección de la metástasis hepática. Desplegar esta variable si en la pregunta 24 respondio sí	Cualitativa	Nominal	Esquema No dato	NA	NA
25	<b>Mutación K-ras</b>	Presencia de mutación k-ras en especimen quirurgico	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No	NA	NA
26	<b>Recaída tumoral</b>	Reaparición de neoplasia después de la metastasectomia hepática	Cualitativa	Nominal	1=Si 2=No 3=Sin dato	NA	NA
26.1	<b>Fecha del diagnóstico de la recaída tumoral</b>	Fecha del momento donde se confirmó la recaída clínica , imagenologica y/o histopatologica, expresado en dia	Cuantitativa	De intervalo	NA	dd/mm/aaaa	NA

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>		<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>		<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>		<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>				

		(dos dígitos de 01 a 31), mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos. Si se desconoce se registrará 99/99/9999					
27	<b>Localización de la recaída</b>	Localización de diseminación tumoral de la recaída, según la región afectada	Cualitativa	Nominal	Higado Colon Peritoneo Pulmon Hueso Cerebro	NA	NA
28	<b>Supervivencia libre de progresión</b>	Tiempo en meses desde que la paciente fue llevada a metastasectomía hepática hasta el diagnóstico de la recaída tumoral	Cuantitativa	De razón-discreta	NA	1...	meses
29	<b>Ultimo contacto</b>	Fecha de la ultimo contacto en el inc para seguimiento expresado en mes (dos dígitos de 1 a 12) y año en cuatro dígitos. Si se desconoce mes se registra junio como 06)	Cuantitativa	De intervalo	NA	mm/aaaa	
30	Estado al ultimo contacto	Condición vital al seguimiento posterior al tratamiento, documentado por historia clínica	Cualitativa	Nominal	1=vivo sin enfermedad 2= vivo con enfermedad 3= muerto por enfermedad 4= muerto por otra causa 5= perdido	NA	NA
31	<b>Supervivencia global</b>	Tiempo desde la resección de metastasis hasta la fecha de ultimo contacto	cuantitativa	intervalo		NA	NA

## 5. CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO


### 5.1. Sitio de investigación:

Esta investigación será desarrollada en el Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E. Hospital de referencia en cáncer del país. Estará a cargo del grupo de investigadores ya descrito del servicio de Cirugía gastrointestinal, con suficiencia en las áreas clínicas vinculadas al tema.

### 5.2. Manejo de sustancias o especímenes biológicos:

No aplica

### 5.3. Archivo de datos y sistematización:

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

El registro de la investigación se realizará en dos computadores diferentes a cargo del investigador principal y un coinvestigador y se cotejarán los datos registrados como se mencionó en el apartado de procedimientos.

Las bases de datos serán permanentemente custodiadas por los investigadores y ninguna persona ajena al grupo de investigadores y evaluadores designados por el Instituto Nacional de Cancerología tendrá acceso a los registros ni conocerá nombres o números de identificación de los pacientes.

La información magnética será almacenada con una copia de seguridad en: a) computadores de los investigadores y b) USB.

#### **5.4. Consideraciones éticas:**

Este proyecto de investigación según el Artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia) está cataloga en la categoría de investigaciones sin riesgo debido a que no incluye procedimientos ni intervenciones directas sobre pacientes y se limita a consultar datos registrados en las historias clínicas.

Todos los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico y metodológico, recayendo la responsabilidad del estudio en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo competente.

Este proyecto de investigación será presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología y se respetarán los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana. Los resultados serán publicados en revistas de índole académica y científica, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores.

#### **5.4. Seguridad:**

Esta investigación se limita a la consulta de datos y no genera ni aumenta cualquier riesgo sobre los pacientes.


#### **5.5. Consideraciones ambientales:**

No aplica.


#### **5.6. Confidencialidad:**

Los datos recolectados en el estudio serán manejados únicamente por los investigadores del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. No se revelarán ni publicarán nombres, números de identificación ni registros fotográficos de los pacientes.

#### **5.8. Aseguramiento y control de la calidad:**

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
		<b>Página 1 de 19</b>	

El proyecto de investigación institucional al ser aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E, será cubierto por el sistema de monitoría a la investigación institucional en sus fases de pre-estudio, ejecución y cierre.

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

## 6. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS

### 6.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo publicado en revista indexada	# 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirujanos generales, coloproctólogos, cirujanos gastrointestinales</li> <li>• Instituciones en salud en Colombia</li> </ul>

### 6.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Trabajo de grado del especialista en entrenamiento en cirugía gastrointestinal y endoscopia digestiva	# 1	Estudiante Universidad Militar Nueva Granada Instituto Nacional de Cancerología
Formación de recurso humano, especialista en entrenamiento	# 1	Estudiantes Universidad Militar Nueva Granada Instituto Nacional de Cancerología
Convenio Marco de Cooperación Científica Interinstitucional, entre el INC y otra institución (de carácter público o privado)	No aplica	


### 6.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Ponencias en eventos científicos	# 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigadores en la temática</li> <li>• Instituciones de Salud</li> </ul>

## 7. IMPACTO ESPERADO A PARTIR DEL USO DE LOS RESULTADOS:

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
Generación de conocimiento científico sobre la importancia de la determinación de la mutación del gen <i>KRAS</i> de los pacientes sometidos a cirugía resectiva hepática de metástasis de cáncer colorrectal y su relación con la supervivencia	Corto 1-4 años		Socialización de los resultados del estudio a nivel institucional
Plantear nuevas hipótesis para desarrollar estudios con mayor nivel de evidencia	Mediano (5-9 años)		Socialización de los resultados del estudio a nivel institucional y extrainstitucional




	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

\*Los supuestos indican los acontecimientos, las condiciones o las decisiones, necesarios para que se logre el impacto esperado.

## 8. REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Jones RP, Jackson R, Dunne DFJ, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012;99(4):477-486. doi:10.1002/bjs.8667
3. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2003;230(3):309. doi:10.1097/00000658-199909000-00004
4. Galán EF, Puerto DN, Salazar LJ, Oliveros R, Arredondo LG. *Manual Para La Detección Temprana Del Cáncer de Colon y Recto.* Bogotá, D.C.; 2015.
5. Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: Surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol.* 2004;15(SUPPL. 4):103-106. doi:10.1093/annonc/mdh912
6. Taylor A, Primrose, Langeberg W, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012:283. doi:10.2147/cep.s34285
7. Chow FCL, Chok KSH. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol.* 2019;11(2):150-172. doi:10.4254/wjh.v11.i2.150
8. Bipat S, Leeuwen MS Van, Comans EFI, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for. *Radiology.* 2005;237:123-131.
9. Abir F, Alva S, Longo WE, Audiso R, Virgo KS, Johnson FE. The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer. *Am J Surg.* 2006;192(1):100-108. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.01.053
10. Chun YS, Vauthey JN. Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(SUPPL. 2):52-58. doi:10.1016/j.ejso.2007.09.026
11. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1271-1280. doi:10.1245/s10434-006-9045-5
12. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *Hpb.* 2013;15(2):91-103. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00557.x
13. Chapman WC, Hoff PM, Strasberg SM. Selection of Patients for Resection of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement by Charnsangavej et al. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1269-1270. doi:10.1245/s10434-006-9024-x
14. Hamady ZZR, Malik HZ, Finch R, et al. Hepatic resection for colorectal metastasis: Impact of tumour size. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(11):1493-1499. doi:10.1245/s10434-006-9105-x

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
	<b>Página 1 de 19</b>		

15. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715-724. doi:10.1097/01.sla.0000160703.75808.7d
16. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):468-475. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.008
17. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: A new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5344-5351. doi:10.1200/JCO.2008.17.5299
18. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy. *Trans . Meet Am Surg Assoc.* 2004;CXXII(NA;):242-256. doi:10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6
19. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2015;102(10):1175-1183. doi:10.1002/bjs.9870
20. Passot G, Denbo JW, Yamashita S, et al. Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surg (United States).* 2017;161(2):332-340. doi:10.1016/j.surg.2016.07.032
21. Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2017;XX(Xx):1-7. doi:10.1097/SLA.0000000000002319

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

## 9. CRONOGRAMA GENERAL DE ACTIVIDADES

Fase	Etapa	Nombre de las actividades	Horizonte del Proyecto												Correspondencia a la duración de la actividad	Corresponde a la fecha de inicio y cierre de la actividad		Responsable	Corresponde al costo de la actividad			
			AÑO 1						AÑO 2							Duración	Fecha Inicio			Fecha Fin	Nombre/Cargo	Costo
			3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2								
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
	Capacitación a equipos de Investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
	Desarrollo del Manual de funciones y procedimientos de proyecto	Elaboración del Manual de funciones de procedimientos	Elaboración del Manual de funciones														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal		
			Elaboración del Manual de procedimientos														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal		
			Revisión y Aprobación de manuales														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal		
			Socialización y firma de manuales														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal		
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador													1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
			Revisión y aprobación del archivo														1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal		
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos													1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
			Elaboración de Instructivos													1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
			Definición de bases de datos													1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
			Certificación de la gestión de datos													1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
			Aprobación del sitio de investigación													1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal			
	Autorización de centros colaboradores*	Evaluación de factibilidad	Evaluación de factibilidad												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
			Solicitud de colaboración al sitio N de interés												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
			Diagnóstico del sitio de investigación												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
			Aprobación del sitio de investigación												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
			Aprobación por Comités de Ética de los centros colaboradores												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
			Elaboración de convenio/acuerdo/carta de intención y formalización de la participación												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal				
Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal						
Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio												1 mes	1-mar-20	31-mar-20	Inv. Principal						
		Definición de los contenidos de la capacitación según el perfil del personal											1 mes	1-abr-20	30-abr-20	Inv. Principal						



**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE**

**CÓDIGO:**

**INV-P01-G-01**

**INVESTIGACIÓN**

**VERSIÓN:**

**01**

**GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

**VIGENCIA:**

**31-12-2016**

**Página 1 de 19**

Entrenamiento de equipo operativo	Capacitación en asuntos técnico-operativos del estudio																	1 mes	1-abr-20	30-abr-20	Inv. Principal			
	Capacitación a los equipos operativos en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría																		1 mes	1-abr-20	30-abr-20	Inv. Principal		
Recolección de los datos	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros filmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)																		3 meses	1-abr-20	30-jun-20	Inv. Principal		
	Selección de las unidades de análisis																		1 mes	1-jun-20	30-jun-20	Inv. Principal		
	Inclusión de unidades de análisis																		1 mes	1-jun-20	30-jun-20	Inv. Principal		
	Custodia y seguridad del dato																		11 meses	1-abr-20	28-feb-21	Inv. Principal		
Fase de Cierre																			11 meses	1-abr-20	28-feb-21	Monitor		
		Control de calidad de la información																	11 meses	1-abr-20	28-feb-21	Monitor		
		Sistematización de la información																	3 meses	1-jul-20	30-sep-20	Inv. Principal		
		Asistencia a reuniones de monitoría																	11 meses	1-abr-20	28-feb-21	Monitor		
		Presentación de informes de avance																	2 meses	1/08/2020 y 1/12/2020	31/08/2020 y 31/12/2020	Inv. Principal		
	Procesamiento de los datos	Validación de la base de datos y control de calidad de la misma																		2 meses	1-ago-20	30-sep-20	Monitor	
		Análisis de datos																		1 mes	1-oct-20	31-oct-20	Monitor	
		Elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.)																		1 mes	1-oct-20	31-oct-20	Monitor	
	Cierre Técnico - Científico	Elaboración de manuscritos científicos																		1 mes	1-nov-20	31/11/2020	Inv. Principal	
		Sometimiento y <u>aprobación</u> de manuscritos científicos. <b>SUGERENCIA:</b> Considere menos de 3 meses para esta actividad.																		3 meses	1-dic-20	28-feb-21	Comité de Ética	
Elaboración de Informe final técnico- científico y ético																			1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Inv. Principal		
Sometimiento y <u>aprobación</u> del informe final (CEI). <b>SUGERENCIA:</b> Considere no menos de 1 mes para esta actividad.																			1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Comité de Ética		
Presentación de ponencias en eventos científicos*																			1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Comité de Ética		
Cierre financiero	Elaboración de Informe final Financiero																		1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Inv. Principal		
Cierre administrativo	Disposición final de archivos																		1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Inv. Principal		
	Disposición final base de datos																		1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Inv. Principal		
	Disposición final de inventarios*																		1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Inv. Principal		
	Disposición final muestras																		1.5 meses	1-feb-21	28-feb-21	Inv.		

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

biológicas*																			Principal
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------

### 10. PRESUPUESTO DEL PROYECTO

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>GSI-P06-F-13</b>
	<b>GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>12-03-2019</b>
<b>Página 1 de 1</b>			


CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN														TOTAL			
	INVERSIÓN NACIÓN				INVERSIÓN ADMINISTRADO				FUNCIONAMIENTO				AÑO 1 OTRA FUENTE					
	AÑO 1 <<AAAA>>	AÑO 2 <<AAAA>>	AÑO 3 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<AAAA>>	AÑO 2 <<AAAA>>	AÑO 3 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<AAAA>>	AÑO 2 <<AAAA>>	AÑO 3 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<AAA A>>	AÑO 2 <<AAA A>>		AÑO 3 <<AAA A>>	TOTAL	
Talento humano	0	0	0	0	0	0	0	0	\$ 49.641.919,20	0	0	0	\$ 49.641.919,20	0	0	0	0	\$ 49.641.919,20
Equipos de Uso propio	0	0	0	0	0	0	0	0	\$ 5.461.520,00	0	0	0	\$ 5.461.520,00	0	0	0	0	\$ 5.461.520,00
Gastos Administrativos	0	0	0	0					\$ 6.414.040,32	0	0	0	\$ 6.414.040,32	0	0	0	0	\$ 6.414.040,32
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$ 61.517.479,52</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$ 61.517.479,52</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$ 61.517.479,52</b>


	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>GSI-P06-F-13</b>
	<b>GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>12-03-2019</b>
<b>Página 1 de 1</b>			

Cargo y Rol en el proyecto	Tipo de Vinculación	Dedicación (horas/mes)	N° meses	Valor Costo x hora ( Año 1)	FUENTES DE FINANCIACION														TOTAL		
					INVERSIÓN NACIÓN				INVERSIÓN ADMINISTRADO*				FUNCIONAMIENTO				OTRA FUENTE *				
					AÑO 1 <<AAAA>>	AÑO 2 <<AAAA>>	AÑO 3 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<AAAA>>	AÑO 2 <<AAAA>>	AÑO 3 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<AAAA>>	AÑO 2 <<AAAA>>	AÑO 3 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<AAA A>>	AÑO 2 <<AAA A>>		AÑO 3 <<AAA A>>	TOTAL
OSCAR GUEVARA-INV PRINCIPAL - CIRUJANO	PLANTA	20	12	\$ 69.879				0						\$ 16.770.960				\$ 16.770.960,00	0	0	\$ 16.770.960,00
HELENA FACUNDO	CONTRATISTA GOLD-RH	20	12	\$ 39.583				0						\$ 9.499.999				\$ 9.499.999,20	0	0	\$ 9.499.999,20
MIGUEL ZAMIR TORRES IBARGUEN- EPIDEMIOLOGO	PLANTA	20	12	\$ 69.879				0						\$ 16.770.960				\$ 16.770.960,00	0	0	\$ 16.770.960,00
JUAN JAVIER ACEVEDO - FELLOW	PLANTA	40	12	\$ 13.750				0						\$ 6.600.000				\$ 6.600.000,00	0	0	\$ 6.600.000,00
<b>Total</b>					0	0	0	0	0	0	0	0	0	\$ 49.641.919,20	0	0	0	\$ 49.641.919,20	0	0	\$ 49.641.919,20
<b>ELABORO</b>					<b>REVISO</b>					<b>APROBO</b>											
Cargo:	Profesional Universitario				Cargo:	Jefe Oficina Asesora de Planeación y Sistemas				Cargo:	Jefe Oficina Asesora de Planeación y Sistemas										
Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas				Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas				Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas										
Fecha:	12-03-2019				Fecha:	12-03-2019				Fecha:	12-03-2019										

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>GSI-P06-F-13</b>
	<b>GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>12-03-2019</b>
<b>Página 1 de 1</b>			

Equipos de uso propio	Justificación	FUENTES DE FINANCIACIÓN														TOTAL		
		INVERSIÓN NACIÓN				INVERSIÓN ADMINISTRADO				FUNCIONAMIENTO				OTRA FUENTE				
		AÑO1	AÑO2	AÑO 3	TOTAL	AÑO1	AÑO2	AÑO3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO1	AÑO2		AÑO TO	
Computador	Tres computadores para uso proyecto				\$ -				\$ -	\$3.461.120,00				\$3.461.120,00				\$883.461.120,00
Impresora	Una impresora para uso del proyecto				\$ -				\$ -	\$2.000.000,00				\$2.000.000,00				\$2.000.000,00
<b>TOTAL</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$ -</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$ -</b>	<b>\$5.461.120,00</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$5.461.120,00</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>\$5.461.120,00</b>

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>INV-P01-G-01</b>
	<b>INVESTIGACIÓN</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>01</b>
	<b>GUÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>31-12-2016</b>
<b>Página 1 de 19</b>			

	<b>INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE</b>	<b>CÓDIGO:</b>	<b>GS-IP06-F-13</b>
	<b>GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL</b>	<b>VERSIÓN:</b>	<b>3</b>
	<b>PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO</b>	<b>VIGENCIA:</b>	<b>12-03-2019</b>
<b>Página 1 de 1</b>			

Concepto Presupuestal Gastos Administrativos

GASTOS ADMINISTRATIVOS	JUSTIFICACIÓN	FUENTES DE FINANCIACIÓN																	
		INVERSIÓN NACIÓN				INVERSIÓN ADMINISTRADO				FUNCIONAMIENTO				OTRA FUENTE				TOTAL	
		AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL		
Arrendamiento										\$4.628.688,89				\$4.628.688,89					\$4.628.688,89
Energía										\$ 198.372,38				\$ 198.372,38					\$ 198.372,38
Acueducto					\$ -				\$ -	\$ 661.241,27				\$ 661.241,27				\$ -	\$ 661.241,27
Teléfono					\$ -				\$ -	\$ 132.248,25				\$ 132.248,25				\$ -	\$ 132.248,25
Internet					\$ -				\$ -	\$ 793.489,52				\$ 793.489,52				\$ -	\$ 793.489,52
<b>TOTAL</b>		0	0	0	\$ -	0	0	0	\$ -	\$6.414.040,32	0	0	0	\$ .414.040,32	0	0	0		\$6.414.040,32

## 11. HOJA DE VIDA DE LOS INVESTIGADORES

Se anexan los formatos "INV-P01-F-01 Hoja de Vida para Estudios de Investigación" correspondientes a los investigadores del estudio

**"TODA VERSIÓN IMPRESA DE ESTE DOCUMENTO SE CONSIDERA DOCUMENTO NO CONTROLADO"**

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
Cargo:	Profesional Especializado	Cargo	Coordinador	Cargo	Subdirector
Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas	Dependencia	Grupo Área de Investigaciones	Dependencia	Subdirección General de Investigación, Vigilancia Epidemiológica y Prevención
Fecha:	31-12-2016	Fecha	31-12-2016	Fecha	31-12-2016