



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR EDUARDO LICEAGA”

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
Dra. Celeste Elizabeth Alanis Fraga

TUTOR DE TESIS:
Dr. Mario Escobar Gomez

Ciudad de México, México
Octubre 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios por permitirme llegar a este momento.

A mi papá que fue el primero que realmente se alegró en que hiciera Oncología Médica y me dijo las primeras palabras de aliento para este largo camino. Gracias papá por todo, siempre serás mi motivo de ser la mejor oncóloga para mis pacientes.

A mi mamá por todo su amor y apoyo incondicional de toda la vida.

A Carmina, Citlali y Scarlett que son mi fuente de inspiración cada día por ser mujeres extraordinarias y que leyeron mil mensajes desesperados con una respuesta para todo, las adoro.

A Agustín, sin él, no hubiera podido sobrellevar toda la carga emocional y de trabajo que ha representado la residencia. Gracias por cuidar del pequeño amor de mi vida.

A Héctor por regalarme su tiempo y su alma para escucharme y su luz para orientarme transformándose de poco a poco uno de los motivos para ser mejor persona y entregar el corazón en todo. ¡Gracias!

A mis maestros de la residencia: Dr. Mario Escobar, Dr. Héctor Martínez, Dra., Georgina Garnica, Dr. Serrano, Dr. Miguel Lázaro, Dr. Mario Álvarez, Dr. Velasco, por compartir tantas enseñanzas tanto de Oncología como de la vida.

A mis compañeros de la residencia, que hemos compartido tantas historias y han sido un apoyo invaluable en este último año les agradezco mil.

Y finalmente, y de forma muy especial a Mario Enrique, mi alma y mi corazón han estado partidos esperando a poder volver a estar día a día juntos, gracias por ser mi motor de vida.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

INDICE

1. INTRODUCCION	4
2. ANTECEDENTES	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
4. HIPOTESIS.....	7
5. OBJETIVOS	
a. Objetivo General y Específico.....	7
6. METODOLOGIA.....	7
a. Tipo de Estudio.	
b. Población.	
c. Tamaño de la Muestra.	
d. Criterios de Inclusión y Exclusión.	
e. Definición de las variables.	
f. Análisis Estadístico.	
7. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	11
8. RESULTADOS Y DISCUSION.....	12
9. CONCLUSION.....	16
10. REFERENCIAS.....	17
11. ANEXOS.....	20



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de Colorrectal es una neoplasia frecuente, siendo el tercer lugar de incidencia a nivel mundial con 1 931 590 casos reportados, ocupando además el 2º en mortalidad con 935 173 casos reportados según el Globocan 2020. En México se reporta igualmente como la tercera neoplasia más frecuente tomando en cuenta ambos sexos con 195 499 nuevos casos en 2020 y se espera que su incidencia continúe en aumento a dependencia de pacientes cada vez más jóvenes ^(1,4). La enfermedad metastásica al diagnóstico representa aproximadamente el 25% de los casos. Gracias a los avances en la investigación de la enfermedad, se ha logrado incrementar las tasas de supervivencia gracias a la introducción de anticuerpos monoclonales, además de establecerse una correlación de la respuesta tumoral al tratamiento con los mismos de acuerdo a la presencia o ausencia de mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF. La ausencia de estas mutaciones se conoce como KRAS, NRAS, BRAF wild type o no mutado y predice el beneficio del tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor)

Justificación: Es bien conocido que las características clínicas de un padecimiento pueden ser diferentes según las poblaciones estudiadas por lo que es de relevancia establecer la similitud o disimilitud con reportes previos.

Objetivo: Establecer las características clínicas de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutaciones KRAS NRAS BRAF en nuestro hospital.

Material y métodos: Se realizará un estudio retrospectivo descriptivo observacional de pacientes con cáncer de pacientes con Cancer Colorrectal metastásico con presencia de mutaciones del “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” en un período de 3 años con revisión de expedientes clínicos.

Procedimiento: Frecuencias absolutas, relativas, Estadística Descriptiva.



Palabras clave: Cancer colorrectal, mutaciones KRAS NRAS BRAF.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

2. ANTECEDENTES

Desde hace algunos años se ha hecho avances en cuanto al comportamiento molecular de los tumores malignos con el propósito de proponer tratamientos dirigidos con mejores tasas de éxito y menores eventos adversos siendo en el caso de Cancer Colorrectal (CCR) no ha sido la excepción ⁽²⁾. Aproximadamente 40% de los pacientes que cursan con CCR presentan mutaciones en el gen KRAS. KRAS, NRAS son miembros de la familia de genes RAS, se consideran proto oncogenes lo cuales codifican para una proteína GTPasa del mismo nombre. Estas proteínas forman parte de la vía de señalización intracelular del receptor del EGFR el cual regula funciones celulares de gran relevancia como lo son proliferación, diferenciación y apoptosis. Las mutaciones en estos genes con su proteína defectuosa resultante alteran la actividad GTPasa intrínseca causando la acumulación de KRAS en un estado unido a GTP y permanentemente activo, en consecuencia la vía del EGFR se hace independiente de la unión del ligando EGF a su receptor, lo que activa constitutivamente la cascada de señalización celular, iniciándose una respuesta proliferativa no regulada y activa, lo cual es un evento clave en la patogénesis del CCR ⁽³⁾. Aproximadamente 90% de estas mutaciones se presentan en los codones 12 y 13 del exón 2 (o exón 1 codificante) del gen KRAS, siendo G12D, G12A, G12R, G12C, G12S, G12V y G13D las mutaciones más comunes.

La importancia de KRAS como marcador en la toma de decisiones terapéuticas está bien establecida ⁽⁹⁾ en septiembre de 2013, fue presentado un subanálisis del estudio FIRE-3, que comparaba los esquemas de primera línea FOLFIRI más cetuximab frente a FOLFIRI más bevacizumab en pacientes con tumores KRAS no mutado (German AIO study KRK-0306) además se demostró que extender la búsqueda de mutaciones en otros codones que no fueran el 2 en el gen KRAS y a mutaciones en los otros genes RAS, como NRAS, excluía a más pacientes que no se beneficiaban de una terapia anti-EGFR por lo que la evaluación del estado mutacional del gen KRAS es mandatoria en pacientes con CCRm para asegurar un



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

tratamiento adecuado, identificando aquellos pacientes no respondedores al tratamiento anti-EGFR^(3,5).

Aunque bien, conocemos que los pacientes con alguna de las mutaciones de KRAS NRAS BRAF presentes presentan un peor pronóstico en contra de sus pares sin mutaciones presentes, se desconoce el motivo específico por el cual ocurre lo mismo ya que clínicamente aparentemente se presentan del mismo modo que los pacientes no mutados^(6,12). Se conoce que los pacientes que tienen tumores de mayor grado, más grandes y se presentan con mayor número de metástasis además de un estado clínico de mayor deterioro funcional tienen peor pronóstico, por lo que deseamos determinar si alguna de estas características se presentan con mayor incidencia en nuestra población.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desea conocer el estado clínico y las características de los pacientes que cursan con CCR con mutaciones KRAS NRAS BRAF al momento de la valoración para tratamiento sistémico en nuestro servicio, conocer si se presentaron con anemia, hipoalbuminemia, niveles del marcador tumoral así como si se presentaron con alta carga de enfermedad o no – según número de metástasis y tamaño del tumor- esto con el propósito de prever las condiciones en las que se reciben estos pacientes en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Las características clínicas de la enfermedad se han descrito con variaciones que pudiera implicar un diferente manejo, en nuestra unidad contamos disponibles terapias blanco que pueden beneficiar a los pacientes con la enfermedad, teniéndose la información epidemiológica de nuestra unidad, se podría además proporcionar una justificación de la continuidad y la extensión de la solicitud de dichos medicamentos en beneficio de la salud de nuestra población.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

4. HIPÓTESIS

Por la naturaleza del estudio no se requiere pero se espera que nuestra población tendrá un comportamiento similar a lo reportado en la literatura mundial en donde se reporta que aquellos pacientes con mutaciones presentes KRAS NRAS BRAF se presentan clínicamente con las mismas características de los pacientes no mutados.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Reportar la frecuencia con la que se determinó la presencia de las mutaciones KRAS NRAS BRAF en nuestra población.

5.2. Objetivos específicos

Determinar frecuencia de mutaciones en los pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico atendidos recientemente en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en un periodo de 3 años correspondientes del 2018 al 2020.

Describir las características clínicas y bioquímicas con la presencia de mutaciones.

Reportar la frecuencia de falta de determinación de las mutaciones en pacientes que se hubieran beneficiado de la determinación de la misma

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño de estudio

Se realizará un estudio de tipo: Descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

6.2. Población

Pacientes que acuden al área de consulta externa con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico y que cuenten con determinación de mutaciones en un periodo de 3 años: del 2018 al 2020.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

6.3. Tamaño de la muestra

Se cuenta con el registro electrónico de 662 expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer Colorrectal los cuales acudieron a la consulta externa durante el periodo del 2018 al 2020. De estos, 132 se reportaron como metastásicos. Aunque nuestro estudio es descriptivo, se determinó el número de muestra con una fórmula de tamaño de la muestra para estimar una proporción o prevalencia aparente con precisión específica:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{(z^2 \times p(1-p)) / e^2}{1 + ((z^2 \times p(1-p)) / e^2 N)}$$

Donde “N” es el tamaño de población, “e” es el margen de error y “z” la puntuación z la cual es una constante. Esto asumiendo que la proporción estimada sea 0.5 y la precisión de estimación deseada de 0.05. Tomando como población total los 132 expedientes que se reportaron con diagnóstico de enfermedad metastásica, conociéndose que lo reportado es el 30% de los pacientes con cancer colorrectal metastásico, determinándose un margen de error de 5 y un intervalo de confianza del 95% se tendrían que tener 99 expedientes incluidos para su análisis para tener poder estadístico según las características determinadas al momento de calcular la muestra.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer de Colon o Cancer de Recto en etapa clínica metastásica inicial o recurrente metastásica.
- Que cuenten con la determinación de mutaciones KRAS NRAS BRAF

Exclusión:

- Expediente incompleto que impida capturar la información requerida de variables.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

6.4. Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Sexo	Determinado por características biológicas al nacimiento.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Edad (años)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico con reporte histopatológico en años	Cuantitativa	Continua	Años
Localización de neoplasia primaria	Lugar donde se determinó el inicio de la enfermedad neoplásica.	Cualitativa	Nominal	Colon/Recto Colorrectal
Grado histológico	Graduación de actividad celular por patología	Cualitativa	Ordinaria	Grado 1, 2, 3
Estado Funcional	Estado clínico en general definida por escala de ECOG	Cualitativa	Ordinaria	ECOG 1, 2, 3, 4
T	Se considera el estadio T de acuerdo a la clasificación de la AJCC octava edición	Cualitativa	ordinal politómica	1. T1 2.-T2 3.-T3 4.-T4
N	Se considera el estadio N de acuerdo a la	Cualitativa	ordinal politómica	0.- N0 1.-N1 2.-N2



	clasificación de la AJCC octava edición			3.-N3
M	Se considera el estadio M de acuerdo a la clasificación de la AJCC octava edición	Cualitativa	Cualitativa ordinal dicotómica	0.- M0 1.-M1
Hemoglobina	Niveles séricos de hemoglobina en 1era valoración clínica	Cuantitativa	Continua	g/dL
Leucocitos	Niveles séricos de glóbulos blancos en 1era valoración clínica	Cuantitativa	Continua	X10e3/uL
Plaquetas	Niveles séricos de plaquetas en 1era valoración clínica	Cuantitativa	Continua	X10e3/uL
Albumina	Niveles séricos de albumina en 1era valoración clínica	Cuantitativa	Continua	g/dL
Creatinina	Niveles séricos de creatinina a la 1era valoración clínica	Cuantitativa	Continua	mg/dL
Antígeno Carcinoembrionario	Primera determinación de ACE sérico encontrada en el expediente	Cuantitativa	Continua	UI/mL
Estado mutacional presente	Determinación de la existencia de mutación por PCR	Cualitativa	Nominal	KRAS/NRAS/BR AF mutado/ no mutado (WT)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

6.5. Análisis estadístico

Con el fin de describir los valores de las variables continuas se emplearan como medidas de tendencia central, a la media o la mediana y como medidas de dispersion, la desviacion estandar o los valores minimo y maximo, dependiendo de la distribucion parametrica o no de los datos (Análisis de normalidad (Kolmogorov y Shapiro Wilk). Para las variables cualitativas se obtendran frecuencia . La comparacion entre las características generales de distintos grupos de pacientes incluidos en el estudio y las variables continuas se realizara con la prueba T de Student o con su alternativa no parametrica U de Man- Whitney cuando este indicado de acuerdo a su distribucion. El analisis de variables nominales u ordinales se efectuara con prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se considerara un valor significativo de P cuando este sea ≤ 0.05 . El analisis estadístico se realizó a través del programa de análisis estadístico IBM SPSS Statistics V21.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la Declaración de Helsinki, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983

Este trabajo se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizará hasta que haya sido aprobado por el comité local de investigación. La información personal de los pacientes que forman parte de este trabajo será anónima y confidencial.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17 este estudio se clasifica como una investigación de bajo riesgo por ser un estudio descriptivo.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

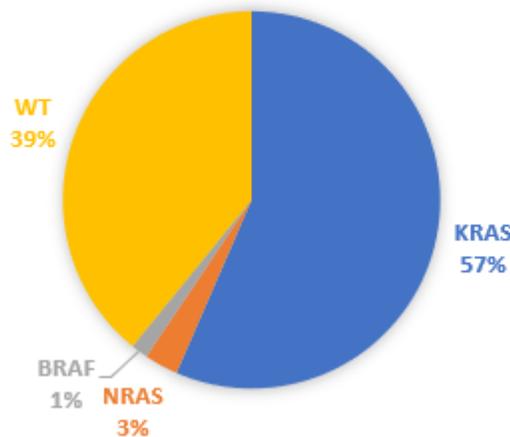
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se evaluaron 132 expedientes reportados como casos de Cáncer Colorrectal metastásico en nuestra unidad durante el periodo comprendido entre 2018 a 2020, de ellos, se incluyeron para el análisis solamente 69 expedientes, ya que los otros 63 expedientes evaluados no contaban con determinación de mutaciones de forma física en el expediente.

Se encontraron que de los 69 expedientes con determinación de mutaciones 59% (n.41) correspondían a pacientes del sexo Masculino y 40% (n.28) al sexo Femenino con edades de 19 hasta 78 años con una media de edad de 50 años y una mediana de 52 años.

Del total de pacientes: 41 correspondieron al diagnóstico de Cáncer de Colon y 28 pacientes correspondían al diagnóstico de Cáncer de Recto, solo 1 se reportó como Cáncer Colorrectal. En cuanto a las mutaciones encontradas 56.3% (n. 39) de ellos fueron reportados como KRAS mutados y en segundo término 39% de los pacientes (n. 27) fueron determinados como Wild Type o sin mutaciones encontradas. Únicamente se encontraron 2 pacientes NRAS mutado y 1 BRAF mutado. El exón más frecuentemente encontrado con afectación en aquellos pacientes con mutación de KRAS fue el exón 2.

FRECUENCIA DE MUTACIONES





Grafica 1. Frecuencia porcentual de mutaciones en pacientes con Cáncer Colorrectal.

La localización en forma general se encontró una mayoría de Colon izquierdo: 47 pacientes los cuales representaron el 68% de los expedientes revisados. De manera específica en Cáncer de Colon la localización más frecuente fue en Colon sigmoides y en Cáncer de Recto su situación más frecuente fue en el recto superior.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
NR	1	1.4	1.4
Sigmoides	17	24.6	26.1
Transverso	3	4.3	30.4
Ciego	7	10.1	40.6
Derecho	12	17.4	58.0
Izquierdo	3	4.3	62.3
Rectosup	10	14.5	76.8
Rectomed	9	13.0	89.9
Rectoinf	7	10.1	100.0
Total	69	100.0	

Tabla 1. Localización específica

Al momento de analizar las localizaciones entre pacientes con mutación KRAS, NRAS, BRAF presente y sin mutaciones o Wild Type (WT), se tendía a encontrar más de localización de Colon de predominio en sigmoides y derecho en pacientes mutados y más localización en Recto de predominio superior en pacientes WT. Esta diferencia de localizaciones no fue estadísticamente significativa ($p = 0.4$)

	Sigmoides	Transverso	Ciego	Derecho	Izquierdo	Rectosup	Rectomed	Rectoinf	Total
ND	0	0	0	0	1	1	1	0	3
KRAS Mutado	12	2	4	9	1	3	4	3	39
WT	5	1	3	3	1	6	4	4	27
Total	17	3	7	12	3	10	9	7	69

Tabla 2. Localización según estatus de mutación. ND: No Determinado WT: Wild Type



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

En cuanto a tipo histológico el 100% (n.69) de los pacientes fueron reportados como Adenocarcinomas de los cuales 53% fueron de fenotipo Intestinal y 10% mucinoso, el grado histológico de predominancia reportado en los pacientes tanto con mutaciones como sin mutaciones fue moderadamente diferenciado.

El promedio de ACE inicial fue de 178 mg/dL al descartar el valor más alto y el más bajo (Con rangos de 0.48 hasta 8850 mg/dL) de los pacientes en general, siendo que en pacientes KRAS, NRAS, BRAF mutados este promedio fue de 107.2. Los pacientes con mutaciones de KRAS se presentaron a valoración inicial con una Hemoglobina promedio de 12.5 Leucocitos de 6.6 y Plaquetas de 336, valores sin diferencia estadística al compararse con sus pares determinados como no mutados. La mayoría de los pacientes con mutaciones presentes fueron operados fuera de nuestra unidad representando 43% (n.18), siendo intervenidos en segundo lugar por servicio de Coloproctología quienes dieron manejo quirúrgico al 17% de los pacientes (n.7), estos datos posiblemente en relación a obstrucción que se presentó hasta en el 46% de estos pacientes (n.19) y perforación que se presentó hasta en el 7.3% (n.3).

La Etapa Clínica al diagnóstico de los pacientes con mutaciones presentes fue en su mayoría IVA siguiendo en frecuencia IVB con metástasis de predominio Hepático el cual se encontró al momento de la valoración en un 47% de los casos (n.20); concentrándose en el 95% de los casos metástasis en solamente dos sitios.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

Etapas Clínicas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
IIC	2	4.9	4.9
IIIC	5	12.2	17.1
IVA	13	31.7	48.8
IVB	12	29.3	78.0
IVC	9	22.0	100.0
Total	41	100.0	

Tabla 3. Frecuencia por Etapas de pacientes con alguna mutación determinada (KRAS,NRAS, BRAF) nota: un dato no reportado.

La media de ganglios disecados en el total de los expedientes valorados con mutaciones presentes fue de 15 con un promedio de 2-3 ganglios positivos, aunque habrá de hacerse recalcar que solo hubo cosecha ganglionar en 21 del total de pacientes, esto debido a que en su mayoría se trató de pacientes con urgencia quirúrgica y/o diagnosticados como metastásicos de inicio siendo que solo 17 fueron reportados en ese periodo como recurrencia metastásica.

En General al establecer la existencia de diferencias estadísticas por prueba de Chi cuadrada la única variable clínica que resultó con significancia estadística en relación a la variable independiente de KRAS mutado fue la clasificación de M (Metástasis) del TNM, teniéndose una diferencia en mayor cantidad de pacientes con M1b.

	M0	M1a	M1b	M1c	MX	Total
NM	0	1	1	1	0	3
KRAS Mutado	7	12	11	8	1	39
WT	7	12	3	5	0	27
Total	14	25	14	14	1	69

Tabla 4. NM: No mutado WT: Wild Type

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF



Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	29.851 ^a	12	.003

Tabla 5. Observación: a. 13 casillas (61.9%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .04.

No se demostró diferencia estadística en cuanto al tamaño de tumor, actividad ganglionar, predominancia por sexo o localización; aunque numéricamente se pudo observar que los pacientes con mutaciones presentes tenían una tendencia a recibir mayor número de líneas de tratamiento al comparar contra pacientes no mutados al encontrarse el 41% (n.16) de los pacientes mutados versus 33% (n.9) de los no mutados con 3 o más líneas de tratamiento esto no se pudo corroborar con significancia estadística (p= 0.4)

En base a lo que se encontró en nuestro estudio podemos determinar que nuestra población es una población relativamente joven con una mediana de 50 años, con una incidencia mayor de mutaciones encontradas con respecto a lo reportado aunque tenemos la problemática de que no tenemos a todos los pacientes metastásicos con mutaciones determinadas en nuestra unidad, faltó un mayor número de expedientes analizados para poder tener un mayor poder estadístico pero la información encontrada nos inclina a pensar que no hay forma de orientarse clínicamente quienes tendrán o no mutaciones.

9. CONCLUSIÓN

La determinación de las mutaciones KRAS NRAS BRAF seguirán siendo la pauta para definir manejo sistémico dirigido hasta que se demuestre otro tipo de tratamiento que beneficie a los pacientes por lo tanto es de suma importancia insistir en que se determine en todos los pacientes con cáncer colorrectal mutado ya que por los hallazgos, en nuestra población así como lo reportado en la literatura mundial, no hay características clínicas que correlacionen con su presencia o no.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF



10. REFERENCIAS

1. Loomans-Kropp, H. A., & Umar, A. (2019). Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. *Journal of Cancer Epidemiology*, 2019, 1–9. doi:10.1155/2019/9841295
2. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 459-65
3. Aran V., Victorino AP., Thuler L.C., Ferreira CG.. Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016, Feb; 15 (3):195-203.2.
4. Sánchez-Barriga J.J. Tendencias de mortalidad y riesgo de muerte por cáncer colorrectal en las 7 regiones socioeconómicas de México, 2000-2012. *Revista de Gastroenterología de México*. 2017, Mar; 82(3):217-225
5. Javier Hernández-Losa J., Sanz J., Landolfi S., López-Ríos F., Palacios J., Dolores-Bautista M., et al. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. *Rev Esp Patol*. 2012, Feb; 45(2):76-85
6. Sumana Narayanan, Emmanuel Gabriel, Kristopher Attwood, Patrick Boland, Steven Nurkin. Association of Clinicopathologic and Molecular Markers on Stage-specific Survival of Right Versus Left Colon Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018, 671-678.
7. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008
8. Pappa G.. TNM staging system of colorectal carcinoma: surgical pathology of the seventh edition. *Diagnostic Histopathology*. 2011, Jun; 17 (6): 243-262.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

9. Yamada N. , Sugai T., Eizuka M., Tsuchida K., Sugimoto R., Mue Y., et al. Tumor budding at the invasive front of colorectal cancer may not be associated with the epithelial-mesenchymal transition. *Human Pathology* .2017,Oct;60:151-159.
10. Jang S., Hong M., Kyung-Shin M. , Chun-Kim B., Shin HS. , Yu E., et al. KRAS and PIK3CA mutations in colorectal adenocarcinomas correlate with aggressive histological features and behavior. *Human Pathology* .2017,Jan;65:21-30
11. Viktor H. Koelzer , Zlobec I., Lugli A.. Tumor budding in colorectal cáncer ready for diagnostic practice?. *Human Pathology* .2016, Aug; 47:4-19.
12. Prall F., Ostwald C.. High-degree tumor budding and podia-formation in sporadic colorectal carcinomas with K-ras gene mutations. *Human Pathology* .2007, Apr; 38: 1696–591702.
13. Wang LM., Sheahan K. Prognostic markers in colorectal pathology: is morphology enough?. *Diagnostic Histopathology*. 2011,Sep;17(9):386-394.
14. Rubio-Gonzalez T., Verdecia-Jarque M. Some genetic and epidemiologic aspects related to colorectal cancer. *MEDISAN* 2016; 20(3):372-383.
15. Roa I., Sánchez T., Majlis A., Schalper K..KRAS gene mutation in colorectal cáncer. *Rev Med Chile* .2013, Jun; 141: 1166-1172.13.Juárez-Vázquez Cl., Rosales-Reynoso MA.. Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. *Gaceta Médica de México*. 2014,Jan ;150:154-164.
16. Samara M., Kapatou K., Ioannou M., Kostopoulou E., Papamichali R., Papandreou C., et al. Mutation profile of KRAS and BRAF genes in patients with colorectal cancer: association with morphological and prognostic criteria. *Genetics and Molecular Research* .2015,Dec;14 (4): 16793-16802



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

17. Ibrahim AEK., Arends MJ.. Molecular typing of colorectal cancer: applications in diagnosis and treatment. *Diagnostic Histopathology*, 2012, Feb;18(2): 70-80.16.Bonetti LR., Barresi V., Bettelli S., Caprera C., Manfredini S. , Maiorana A.. Analysis of KRAS, NRAS, PIK3CA, and BRAF mutational profile in poorly differentiated clusters of KRAS-mutated colon cáncer. *Human Pathology*. 2017,Jan; 62: 91–98.
18. Cabrera-Mendoza F. ,Gainza-Lagunes S., Castañeda-Andrade I., Castro-Zárate A. Relevancia clínica del oncogén K-ras en cáncer de colon, experiencia en una población mexicana. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014,Sep;79(3):166-170.
19. Navarro S., Musulén-Palet E., Cuatrecasas M., Landolfi S., Ramón y Cajal S., García-Carbonero R., et al. Actualización de la recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2015;48(1):14-24.
20. Lee SJ., Kim A.,Kim WK., Park WY., Kim HS., Jo HJ., et al. The significance of tumor budding in T1 colorectal carcinoma: The most reliable predictor of lymph node metastasis especially in endoscopically resected T1 colorectal carcinoma. *Human Pathology*. 2018, Feb;78: 8–17.
21. Waring P., Tie J., Maru D., Karapetis C.S. RAS Mutations as Predictive Biomarkers in Clinical Management of Metastatic Colorectal Cancer .*Clinical Colorectal Cancer*. 2016,Jun;15 (2): 95-103.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIONES KRAS NRAS BRAF

11. ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS			
Variable	Primer dato registrado	Fecha	Observaciones
Mutación Presente			
Sexo			
Edad (años)			
Localización de neoplasia primaria			
Grado histológico			
Estado Funcional			
T			
N			
M			
Sitios de metastasis			
Etapa Clinica			



Hemoglobina			
Leucocitos			
Plaquetas			
Albumina			
Creatinina			
Antígeno Carcinoembrionario			