	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 1 de 26	

RECOMENDACIONES GENERALES

El presente documento orienta a los investigadores en la elaboración y escritura de proyectos de investigación.

Tanto los proyectos de investigación elaborados por investigadores vinculados al Instituto como las propuestas de entidades externas que se reciban para concursar en convocatorias de recursos lideradas por el INC deben ser presentados según los parámetros de este documento. El proyecto de investigación debe ser remitido al CEI de manera digital por el investigador principal mediante el sistema de información definido.

El protocolo debe presentarse en idioma español, medio digital, tamaño carta, escritura en espacio sencillo y letra Arial tamaño 10. Se sugiere que la extensión máxima sea de 20 páginas

Todos los proyectos de investigación en el INC requieren enmarcarse en 3 componentes institucionales (consultar con el equipo de gestión de proyectos):

- 1) El plan de desarrollo institucional vigente
- 2) Un macroproyecto vigente
- 3) Una línea de investigación

El Investigador Principal es el responsable tanto administrativo como técnico-científico del proyecto. Para efectos administrativos y de control de investigación en el Instituto, debe ser un funcionario activo de la institución, con la suficiente competencia científica y clínica para asumir la responsabilidad del estudio. Es la persona con quien el CEI sostendrá contacto en relación con la propuesta. Pueden ser investigadores, médicos especialistas y profesionales especializados funcionarios de planta del Instituto Nacional de Cancerología (INC).


- **ADICIONALMENTE:** Investigadores, médicos especialistas y profesionales especializados no vinculados a la planta del INC, pero que cuentan con otras modalidades de contrato con el Instituto, pueden ser Investigadores Principales siempre y cuando cuenten con un Investigador Principal Administrativo (IPA) de planta en el INC, que se responsabilice de que los aspectos administrativos del proyecto se desarrollen de manera adecuada y responda por el proyecto en caso de que el investigador principal por alguna circunstancia, deje de serlo.

Los Investigadores Secundarios o Coinvestigadores son los investigadores que participan directamente en el diseño, ejecución y escritura de informes y artículos del proyecto. No son investigadores secundarios los asesores ni los auxiliares de investigación, quienes cumplen sólo tareas específicas dentro del proyecto y no son los responsables científicos del mismo. Se deben especificar sus nombres y su filiación Institucional.

- No se financiarán pagos o bonificaciones especiales a los co-investigadores de planta de esta u otra Institución.

En caso de que el proyecto se trate de un estudio tipo SERIE DE CASOS, el numeral **“6.3 Descripción de las intervenciones”** del formato no aplica y no debe ser diligenciado.

Todos los datos y las afirmaciones contenidas en el PROYECTO deben estar soportados con referencias bibliográficas actualizadas y citadas de acuerdo con las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 2 de 26			

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO


Nombre del Macroproyecto:	
<input checked="" type="checkbox"/>	Investigación en el Instituto Nacional de Cancerología para el Control Integral del Cáncer en Colombia
<input type="checkbox"/>	Implementación Plan Decenal de Salud Pública para el Control del Cáncer Nacional
Título del Proyecto: Desenlaces oncológicos de acuerdo a la clasificación molecular en pacientes con cáncer de endometrio manejadas en el INC: una cohorte retrospectiva	
Nombre del Proceso/procedimiento al que pertenece:	Unidades funcionales de tratamiento
Nombre del grupo área que propone:	Grupo área Unidades medicas
Nombre del grupo al que pertenece	Ginecología oncológica
Línea de investigación en cáncer:	Diagnóstico tratamiento cáncer
Investigador principal	Luz Adriana Almeciga Especialista Ginecología oncológica Instituto Nacional de Cancerología
Correo electrónico:	phcq2005@yahoo.es , lalmeciga@cancer.gov.co
Teléfonos:	3112174880 - 3007815568
Horizonte del Proyecto (tiempo):	01-12-2021/30-04-2027
Fuentes de financiación y valor	
Opción 1	\$ 189.433.822,80
Opción 2	\$ 480.277.003,77
Opción 3	
Valor total del proyecto:	\$ 669.710.826,57

Versión del protocolo (El primer protocolo corresponde a la versión 01 del protocolo, en caso de presentarse enmiendas al protocolo esta información debe actualizarse cambiando el numero de la versión y su fecha)

Número de Versión (Registrar en dos dígitos Ej. 01)	Fecha de la versión (dd/mmm/aaaa)
01	07/06/2022
02	20/03/2025

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO AL PLAN DE DESARROLLO INSTITUCIONAL VIGENTE
Remítase al siguiente Link: [Plan de Desarrollo Institucional 2023-2026](#)

Misiones cocreadas en el marco de la Red Nacional de Investigación en Cáncer	Seleccionar Misión (X)
Misión 1: En 2040 Colombia habrá eliminado las inequidades en y entre los departamentos del territorio nacional en la mortalidad por todos los cánceres prevenibles, detectables y tratables.	X
Misión 2: Caracterización de la expresión génica de lesiones premalignas en cáncer a través de secuenciación de nueva generación (NGS) con el fin de Identificar biomarcadores	

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 3 de 26			

Misiones cocreadas en el marco de la Red Nacional de Investigación en Cáncer	Seleccionar Misión (X)
y blancos terapéuticos para el desarrollo y adaptación de opciones de tratamiento y difusión nivel poblacional a 2040. (Fases I, II, III y IV de la Medicina traslacional).	
Misión 3: Disminuir en un 30% la incidencia y mortalidad de los 5 cánceres más incidentes en la población colombiana para el año 2040 mediante alianzas multidisciplinares y colaborativas gubernamentales, departamentales y municipales.	
Misión 4: Potenciar y escalar la infraestructura y el capital humano para la medicina traslacional como un eje de los servicios de salud oncológicos a 2033.	

Misión Transformativa	Seleccionar Misión (X)
Misión transformativa en salud pública para el control del cáncer	
Misión transformativa de investigación, desarrollo e innovación en cáncer	X
Misión transformativa para la docencia y formación del talento humano en salud para el control del cáncer	
Misión transformativa para la atención integral del paciente	
Misión transformativa para fortalecer el desarrollo corporativo y la formalización del talento humano	

TÍTULO DEL PROYECTO

Desenlaces oncológicos de acuerdo a la clasificación molecular en pacientes con cáncer de endometrio manejadas en el INC: una cohorte retrospectiva

TÍTULO CORTO DEL PROYECTO

Desenlaces onc. ptes. cáncer endometrio.


CÓDIGO xRPM

H1905030037-02

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

I. Investigador Principal o Investigador Principal Administrativo (añadir líneas de ser necesario)

Nombre	Institución	Descripción de la función principal	Horas/mes de dedicación
Adriana Almeciga	Instituto Nacional de Cancerología	Investigador principal	20 horas/mes

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 4 de 26			

II. Coinvestigadores


Nombre	Institución	Descripción de la función principal	Horas/mes de dedicación
Pedro Calderón	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes
Juliana Rodríguez	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes
Juan David Lalinde	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes
William Piñeros	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes
Alejandra Navarrete	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes
Rafael Parra	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes
Miguel Zamir Torres	Instituto Nacional de Cancerología	Coinvestigador	10 horas/mes

OTROS PARTICIPANTES: Asesor estadístico: Marcela Nuñez. Unidad de Análisis de datos. Instituto Nacional de Cancerología.

RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia más común de origen ginecológico a nivel mundial después del cáncer de cuello uterino. Actualmente las decisiones clínicas están basadas en los hallazgos histológicos, la clasificación por estadios de la FIGO y por grupos de riesgo (ESMO), que combina estos dos. La clasificación histológica, puede generar una importante discordancia entre patólogos para lograr clasificar de manera adecuada el tipo histológico de tumor; en especial los endometrioides de alto grado y los serosos, estas diferencias pueden ser tan altas como entre el 20 y 30%, generando que para pacientes clasificados en un mismo grupo tengan diferentes desenlaces oncológicos. También existen diferencias no solo entre patólogos, sino también entre el diagnóstico inicial por biopsia y la clasificación definitiva en la patología definitiva de la pieza quirúrgica. Con la clasificación por grupos de riesgo, se ha encontrado gran heterogeneidad dentro de un grupo determinado, existen pacientes con diferentes pronósticos y que pueden responder de manera diferente a las distintas opciones de manejo.

El TCGA desarrolló la clasificación molecular para cáncer de endometrio, y definió 4 grupos moleculares: 1. Ultramutado, POLE, 2. hipermutado, inestabilidad microsatelital, 3. Número de copias alto, TP53 mutado, 4. Número de copias bajo, perfil mutacional no específico (PMNS), esta clasificación desarrollada en el 2013, se realizó mediante secuenciación genética, lo que requiere laboratorios altamente especializados y costos muy altos, por lo que el grupo Portec y el grupo de estudio PRoMiSe, establecieron una clasificación subrogada, donde el POLE debe continuar haciéndose por secuenciación genética, pero los otros 3 grupos tienen unos equivalentes realizados mediante inmunohistoquímica en los bloques de parafina mediante la realización de MisMatch repair (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), P53. Esta forma de clasificación es altamente reproducible, no presenta diferencias entre patólogos y el diagnóstico no cambia entre la muestra por biopsia y la patología final, permite identificar un subgrupo de pacientes con alteraciones genéticas asociadas al síndrome de Lynch y plantea la posibilidad de encontrar a futuro, manejos dirigidos individualizados con la exploración de subgrupos identificando alteraciones moleculares.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 5 de 26	

Es por esto que este estudio tendrá por objetivo general realizar la clasificación molecular en nuestro medio, ver la distribución de nuestras pacientes en los diferentes grupos moleculares y adicionalmente establecer su capacidad pronóstica al comparar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al grupo de clasificación molecular en pacientes con cáncer de endometrio llevados a cirugía en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia, durante el periodo 01 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2020; a través de un estudio de carácter observacional retrospectivo.

Los beneficios de esta nueva forma de clasificación apenas se están desarrollando en el mundo y no existe en nuestro país o Latinoamérica un estudio donde se implemente estas nuevas formas de tecnologías que van a permitir tratar a nuestros pacientes de manera más individualizada poniendo a su disposición el uso de recursos actuales para su tratamiento (cirugía mínimamente invasiva, ganglio centinela, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapias target, inmunoterapia). En la actualidad distintos estudios retrospectivos, han podido demostrar el impacto que tiene la clasificación molecular en los desenlaces de los pacientes con cáncer de endometrio, los estudios prospectivos aleatorizados apenas se encuentran en fase de reclutamiento.

PALABRAS CLAVE Clasificación molecular; inestabilidad microsatelital; gen pole; p53

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN


El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia más común de origen ginecológico a nivel mundial después del cáncer de cuello uterino (1). Para el año 2020 se diagnosticaron 417367 nuevos casos a nivel mundial, representando el 1% de los cánceres de ese año. Con una incidencia en Colombia para el 2020 de 8.1 y mortalidad de 1.7/100.000 mujeres, para un total de casos nuevos de 2635 y 536 muertes, para el año 2018 en el INC se realizaron 145 diagnósticos nuevos de cáncer de cuerpo uterino que represento el 3,2% de los canceres diagnosticados en las mujeres en ese año en la institución (2).

El enfoque inicial del tratamiento del cáncer de endometrio es el manejo quirúrgico mediante una cirugía citorreductora y clasificatoria en donde en general se realiza histerectomía abdominal total, salpingo ooforectomía bilateral y una evaluación ganglionar por linfadenectomía pélvica o mediante la técnica de ganglio centinela preferiblemente por vía mínimamente invasiva (3).

Actualmente las decisiones clínicas están basadas en los hallazgos histológicos y la clasificación por estadios de la FIGO y a través de grupos de riesgo (ESMO) que combina estos dos, los cuales se dividen en riesgo bajo, intermedio, intermedio alto, alto, avanzado y metastásico (3).

Esta forma de clasificación tiene 2 problemas importantes: el primero es que existe una importante discordancia entre patólogos para lograr clasificar de manera adecuada el tipo histológico de tumor que presenta una paciente; en especial los endometrioides de alto grado y los serosos, estas diferencias pueden ser tan altas como entre el 20 y 30%, generando que para pacientes clasificados en un mismo grupo tengan diferentes desenlaces oncológicos. La adecuada clasificación histológica es crucial para la selección de manejos adyuvantes, teniéndose como consecuencia que algunos pacientes queden subtratados y otros sobretatados (3). Por otra parte, existe una discrepancia entre los resultados de patologías iniciales tomadas generalmente por biopsia endometrial y la patología definitiva obtenida tras el manejo oncológico primario, que puede generar la toma de decisiones quirúrgicas inadecuadas (3). Dentro de los grupos de riesgo actual existe heterogeneidad importante, con respuestas diferentes a los tratamientos propuestos y con pronóstico diferente.

Estas deficiencias en la manera de clasificar el cáncer de endometrio, con importantes implicaciones en el manejo quirúrgico inicial y en el manejo de los tratamientos adyuvantes unido al desarrollo de una nueva clasificación molecular, desarrollada por el grupo The Cancer genome Atlas Research (4), hacen que se esté desarrollando una nueva forma combinada de clasificar el cáncer de endometrio que utiliza las alteraciones histológicas tumorales y las combina con las alteraciones moleculares, para dar un manejo individualizado. Es

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 6 de 26	

por esto que nos hemos planteado como pregunta de investigación cual es el impacto que tiene en los desenlaces oncológicos (Supervivencia Global - OS y Supervivencia Libre de enfermedad – SLE) la clasificación molecular en pacientes con cáncer de endometrio manejadas en el Instituto Nacional de Cancerología.

2. JUSTIFICACIÓN

Mediante la clasificación molecular esperamos establecer grupos de riesgo en cáncer de endometrio, que no estén sometidos a la diferencia de criterios subjetivos entre patólogos haciendo la clasificación de manera más objetiva.

Que permita asignar desde la biopsia inicial cada paciente a un grupo de riesgo bien definido, para hacer el enfoque de tratamiento quirúrgico inicial de manera individual y que posteriormente de acuerdo a una asociación entre la clasificación quirúrgica, la clasificación del riesgo por hallazgos patológicos y la clasificación molecular, ver cuál es la distribución de nuestras pacientes en los diferentes grupos y que se pueda definir cuál ha sido el desenlace oncológico (supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total).

Los nuevos hallazgos de la clasificación molecular, nos va a permitir, en el futuro de acuerdo a los resultados obtenidos hasta ahora y los resultados de estudios prospectivos aleatorizados en curso, definir el manejo más personalizado de cada paciente, de acuerdo a los grupos y subgrupos moleculares que está generando la clasificación molecular, es así como se plantea: el des escalamiento del tratamiento y aún la no necesidad de tratamiento para los grupos con mutación POLE, para las mutaciones de P53 se están definiendo subgrupos con alteraciones en HER2, Mtor, déficits en la recombinación homóloga, que nos van a permitir diferentes manejos target, ya es conocido también que los déficits en el MMR hacen susceptibles a estos tumores a la inmunoterapia, en el grupo de perfil mutacional no específico (PMNE), el manejo con hormonoterapia, se están desarrollando subgrupos de acuerdo a la mutación de beta catenina y a la sobreexpresión de L1CAM, para individualizar diferentes manejos.

No hay en Colombia, ni en latino América, ningún estudio, que nos diga cuál es la distribución de nuestras pacientes en estos diferentes grupos moleculares, ni que haya medido sus desenlaces oncológicos de acuerdo a esta nueva clasificación.


3. MARCO TEÓRICO

El cáncer de endometrio, es la sexta causa de cáncer en la mujer, es la primera causa de cáncer ginecológico en los países desarrollados, con incidencias de 20/100.000 mujeres (1), en Colombia es la segunda causa de cáncer ginecológico con una incidencia de 8.1/100.000 mujeres y una mortalidad de 1.7/100.000 mujeres (1), en general se considera un tumor de buen pronóstico pues la mayoría de los casos se encuentran en estados tempranos, sin embargo 20 a 30% de los casos presentan estadios avanzados y/o histologías adversas (no endometrioides) (5).

La clasificación del cáncer de endometrio se realiza utilizando, la clasificación por estadios FIGO, combinada con parámetros patológicos, con dificultados para definir el grado y los diferentes subtipos histológicos y discordancias entre la patología inicial y la definitiva, estableciéndose la clasificación del riesgo de ESMO, ESGO.

The Cancer Genome Atlas (TCGA) (4), desarrolló una clasificación basada en técnicas de secuenciación genómica, estableciendo 4 grupos: POLE ultramutado, inestabilidad microsatelital hipermutado, alto número de copias TP53 mutado y bajo número de copias, con características pronósticas diferentes con el propósito de poder definir grupos y subgrupos en el futuro que permitan tratamientos individualizados.

Esta forma de clasificación requiere laboratorios altamente especializados, es costosa y requiere de tejido

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
	Página 7 de 26		

fresco congelado, por tanto su desarrollo no fue posible en la práctica, hasta que los grupos PROMISE y PORTEC desarrollaron una clasificación subrogada, empleando técnicas de inmunohistoquímica en los bloques de parafina, que puede ser empleada de manera pragmática en la clínica, permitiendo la clasificación en 4 grupos equivalentes 1. POLE (4) mediante la secuenciación de los hot spots más frecuentemente comprometidos, grupo excelente pronóstico, POLE mutado 2. Inestabilidad microsatelital identificado (6), se corresponde por inmunohistoquímica como mismatch repair (MMR def), con pronóstico intermedio 3. El número alto de copias TP53 mutado (7), por inmunohistoquímica P53abn, es el grupo de peor pronóstico, 4. El grupo número de copias bajo ó P53 wild type o mejor conocido como perfil mutacional no específico (PMNE) de pronóstico intermedio (8), complementa la clasificación molecular para los estadios tempranos del grupo de PMNE, la B catenina mutada y la sobre expresión de L1 CAM, que confieren una agresividad mayor a los estadios tempranos. La correspondencia de la clasificación molecular en la biopsia inicial y la patología definitiva es cercana al 100%.

Actualmente se considera a la clasificación de riesgos unida a la clasificación molecular, como la más acertada para establecer, diferentes grupos de tratamiento y pronósticos. Las pacientes con cáncer de endometrio temprano en general tienen buen pronóstico y el definir completamente sus características genéticas y moleculares va a permitir no sobretratarlas, así como a una minoría con ciertos factores de riesgo se van a poder agrupar (9) para dar el tratamiento adyuvante necesario. Igualmente, permitirá, establecer grupos pronósticos para el manejo preservador de la fertilidad.

Para los grupos de alto riesgo la clasificación molecular permite aproximaciones de nuevos y más individualizadas formas de tratamiento, solas o en combinación al manejo actual. El uso de terapias target, dirigidas a: sistema inmune, mecanismos de reparación del DNA, reparación de rutas celulares, hormonoterapia, están siendo exploradas en estudios prospectivos en curso, y en el futuro existe el potencial de que nuevos subgrupos de la clasificación molecular sean explotados para diseñar nuevas pruebas, que exploren nuevos y más individualizados tratamientos blanco.


4. ESTADO DEL ARTE

El análisis molecular tal como estaba definido en el TGCA (4), requería de tejido fresco congelado y los costos eran muy altos por la necesidad de secuenciación genética, lo cual hace muy difícil su implementación en la práctica clínica.

Los estudios de Talhouk (10) y Stelloo (11) permitieron realizar la clasificación molecular de manera más práctica, y costo efectiva, haciendo la clasificación molecular en los bloques de parafina, mediante análisis de inmunohistoquímica para el p53, la inestabilidad micro satelital realizando la inmunohistoquímica del complejo MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) y la determinación del POLE mediante secuenciación de la polimerasa E, los tumores que no quedan clasificados en ninguno de los grupos anteriores se conocen como sin mutación molecular específica (PMNS) y son el cuarto grupo.

En el estudio Promise (8), 319 pacientes, Esta clasificación se pudo realizar en el 98.5% de las muestras de parafina. Se estableció también que estos cuatro grupos moleculares, tienen características pronósticas determinadas para OS, DSS y RFS, que estas características moleculares, se pueden determinar desde la biopsia inicial, lo que permite guiar el tratamiento quirúrgico, adicionalmente se concluyó que es la integración de los hallazgos clínico patológicos a la clasificación molecular, lo que va a permitir un tratamiento individualizado. Sin embargo, el manejo óptimo de cada grupo molecular necesita ser revisado mediante estudios prospectivos colaborativos.

Las pruebas prospectivos, más grandes que se han realizado en cáncer de endometrio para definir la necesidad de tratamientos adyuvantes, de acuerdo a la clasificación patológica y clínica, han sido los estudios: Portec 1 y 2 (12,13) en los grupos de bajo riesgo e intermedio alto y el Portec 3 (14) en pacientes de riesgo alto, se realizaron de manera retrospectiva en las patologías de estas pacientes la clasificación molecular, primero

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 8 de 26			

para confirmar que es posible hacer los estudios moleculares en estos bloques de parafina y para confirmar si estos grupos definían grupos pronósticos.

En el estudio de la doctora Stello (11) mejorando el acceso al riesgo, integrando, los factores de riesgo clínico patológicos y moleculares, en cáncer de endometrio temprano. Con el objetivo de confirmar la capacidad pronóstica e integrar la clasificación molecular para guiar la terapia adyuvante. El análisis molecular fue posible en más del 96% de las muestras analizadas, se encontró que el 9% presentaban P53mut, el 26% una deficiencia del mismatch repair (MMRdef), POLE mutado 6%, y perfil mutacional no específico (PMNE) en el 59%.

Se pudo establecer que los pacientes con las pacientes con P53 mutado tienen riesgo mayor de recaída y menor supervivencia, el grupo Pole un buen pronóstico con tasas de OS y SLE cercanas al 100% y los grupos de MMR y PMNE, tasas intermedias de OS y SLE. Adicionalmente se pudo establecer en el grupo de riesgo intermedio alto el 15% presentan factores de mal pronóstico dados por uno o +, de los siguientes: P53 mutado, compromiso substancial de espacio linfocascular (ISLV), sobreexpresión del L1CAM mayor del 10%, el 50% hechos favorables POLE mutado, PMNS y Bcatenina no mutada, 35% riesgos intermedios dados por MMR deficiente ó B catenina mutados. Se pudo concluir que integrando parámetros clínico patológicos y moleculares mejora la clasificación del riesgo.

El Portec 3(14), estudio realizado para pacientes con cáncer de endometrio de alto riesgo, para evaluar el beneficio de la quimioterapia + radioterapia Vs radioterapia sola en 660 pacientes. Se encontró un beneficio global en SLR del 7% y del 5% en OS, siendo el mayor beneficio encontrado en los carcinomas serosos estadios III donde las diferencias en OS fueron de casi 18% y SLR casi 22%, igualmente se encontró que casi todas las recaídas se presentaron a distancia.

En el estudio clasificación molecular del Portec 3, en cáncer de endometrio de alto riesgo: impacto pronóstico y beneficio de la terapia adyuvante, de la doctora Leon-Castillo (15) y publicado en el journal de oncología clínica del 2020. Teniendo en cuenta que entre el 15 al 20% de los carcinomas de endometrio pertenecen al grupo de alto riesgo y que es allí, donde la clasificación histológica tiene mayores dificultades con tasas de 20 a 30% de divergencia entre patólogos para su clasificación.


Se analizaron 423 pacientes, las pruebas moleculares fueron exitosas en 97% de los casos, con una concordancia interobservador > del 95%, se encontró la siguiente distribución: P53abn 23%, POLE mutado 12%, MMR def 33%, PMNS 32%. Este estudio mostró un fuerte valor pronóstico de la clasificación molecular, las pacientes con P53abn, tenían el mayor beneficio de QTRT de 22.4% y 23.1 para OS y SLR respectivamente, en el POLEmut tuvieron excelente pronóstico, independientemente del manejo recibido, no se encontró beneficio de la QTRT Vs RT en el MMRdef, y se mostró una tendencia de mejoría con la QTRT en el grupo de PMNE y estudios adicionales serán necesarios para definir el mejor tratamiento en estos subgrupos.

Este estudio muestra un fuerte valor pronóstico de la clasificación molecular en los grupos de alto riesgo con enfermedad avanzada independiente del subtipo histológico indicando que esta clasificación debe ser incorporada en el estándar de diagnóstico clínico y decisiones en el tratamiento en futuros estudios.

5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivos generales:

Establecer cuál es el perfil molecular de nuestras pacientes y comparar la supervivencia global/ supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de endometrio llevadas a manejo quirúrgico de acuerdo al perfil molecular durante el periodo de enero 1 de 2007 a diciembre 31 de 2020 en el Instituto Nacional de Cancerología.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 9 de 26			

Objetivos específicos:

- 1- Describir las características demográficas, clínicas e histopatológicas en la población de estudio.
- 2- Definir la frecuencia de pacientes con cáncer de endometrio según sus perfiles moleculares.
- 3- Describir la frecuencia de los diferentes tratamientos proporcionados a las pacientes incluidas en el estudio.
- 4- Describir la efectividad de las terapias empleadas en términos de las tasas de respuesta obtenidas en cada grupo por perfil molecular de la cohorte.
- 5- Describir el riesgo de recurrencia por perfil molecular y establecer diferencias en la supervivencia libre de enfermedad relacionada.
- 6- Comparar la supervivencia global por perfil molecular y de la cohorte a 5 años incluida en la muestra
- 7- Determinar la frecuencia de muerte en los grupos descritos.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio: Estudio de Cohorte retrospectivo con componente analítica.

Hipótesis operativas:

H0: La supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de endometrio es igual al comparar cada uno de los perfiles moleculares evidenciados.

H1: La supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de endometrio presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de los perfiles moleculares evidenciados.

H0: La supervivencia global de las pacientes con cáncer de endometrio es igual al comparar cada uno de los perfiles moleculares evidenciados.


H1: La supervivencia global de las pacientes con cáncer de endometrio presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de los perfiles moleculares evidenciados.

6.2 Sujetos de estudio:

- *Población de referencia:* Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma de endometrio.
- *Población blanca:* Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma de endometrio que recibieron manejo oncológico.
- *Población elegible:* Pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma de endometrio que recibieron manejo oncológico en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero 1 de 2007 y diciembre 31 de 2020. Las cohortes serán definidas por el perfil molecular.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de edad (18 o más años) al momento del diagnóstico.
- Caso clasificado como carcinoma de endometrio por patólogo oncólogo.
- Cualquier tipo histológico de cáncer endometrial, según clasificación WHO 2014.
- Manejo quirúrgico: histerectomía más salpingooforectomía bilateral con o sin linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 10 de 26	

- Casos con disponibilidad de las placas histológicas-bloques de parafina para examen microscópico.
- Seguimiento institucional pos tratamiento de al menos 6 meses a menos que la paciente haya fallecido antes de este periodo de tiempo.

Criterios de exclusión:

- Participación en un ensayo clínico
- Neoplasia concurrente o previa menor a 5 años desde diagnóstico de carcinoma de endometrio.
- No tratamiento adyuvante en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Información incompleta de los desenlaces a estudio en la historia clínica.
- Quimioterapia neoadyuvante.
- Paciente embarazada.
- Leiomioma y sarcomas del estroma endometrial.

6.2.1 Cálculo de tamaño de muestra:

Al planificar una investigación, es importante que se mida el tamaño mínimo de muestra necesario para lograr los objetivos del estudio. Esta estimación permite evaluar la viabilidad del estudio en relación, por ejemplo, con los costos, la logística y el tiempo. Teniendo en cuenta el componente analítico del estudio y el abordaje con modelos multivariados de supervivencia para comparar la respuesta al subtipo molecular y otras covariables de interés, en términos de supervivencia libre de enfermedad como el “*end point*” primario y considerando estudios previos de referencia, para el cálculo del tamaño de la muestra, se utilizó la metodología de (16, 17) donde la determinación del tamaño de la muestra está marcado por el cálculo del número de eventos de interés (recurrencias). Para el siguiente modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox:

$$h(t|X_1, X_2) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2)$$

Donde la covariable X_1 es de interés primario. Dado la tasa de error tipo I ($\alpha = 0.05$) para un contraste bilateral, el número total de eventos requeridos para alcanzar una potencia de $1 - \beta$ es:

$$r = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{[\log(HR)]^2 \cdot p \cdot (1-p) \cdot (1-\rho^2)}$$


Con Z corresponde al percentil asociado a la distribución normal estándar, ρ es la correlación entre X_1 y X_2 , el cual se calcula como:

$$\rho^2 = \frac{(p_1 - p_0) \cdot \sqrt{q} \cdot (1 - q)}{p \cdot (1 - p)}$$

En que $p = \Pr(X_1 = 1)$, $q = \Pr(X_2 = 1)$, $p_1 = \Pr(X_1 = 1|X_2 = 1)$ y $p_0 = \Pr(X_1 = 1|X_2 = 0)$. Tomando como estudio de referencia, los resultados encontrados en (15) considerando como variables de interés el estadio (categorizado como I-II y III) y el subtipo molecular (categorizado como p53abn, POLEmut, MMRd y NSMP) dada la significancia que presentaron en el análisis multivariado. Con un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ y una potencia $1 - \beta$ de 0.8, un HR = 2.186 (Hazard Ratio), $p = 0.434$, $p_1 = 0.3441$, $p_0 = 0.4605$, $q = 0.227$, se obtiene un $\rho^2 = 0.00969$, se obtiene un número total de eventos de interés $r = 53$. Para conocer el tamaño de muestra final, se divide el número de eventos de interés por la proporción de pacientes con recurrencia, que según información previa aproximadamente puede corresponder a un 20 %, se obtiene un tamaño de muestra de al menos 265 pacientes.

6.3 Descripción de las intervenciones:

El estudio es de carácter retrospectivo, por lo que no se realizarán intervenciones a los pacientes.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
	Página 11 de 26		

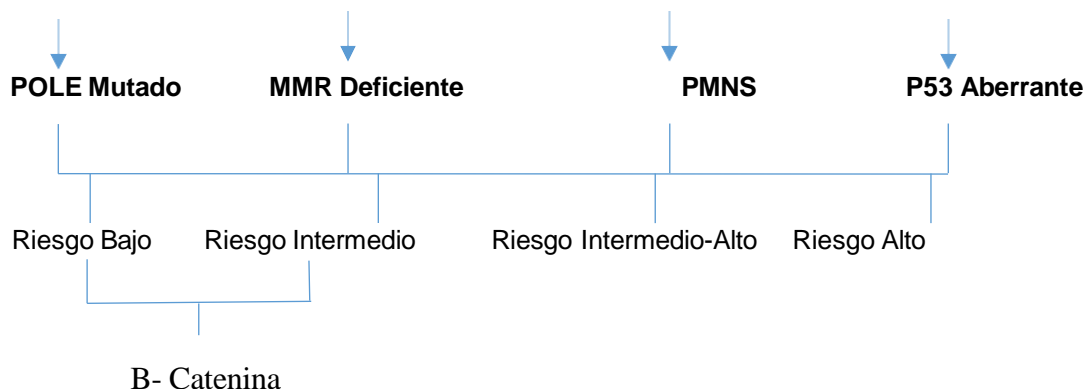
6.4 Procedimientos del estudio:


Las historias clínicas de las pacientes con cáncer de endometrio serán identificadas y revisadas por el personal de estudio. Luego de verificar el cumplimiento estricto de los criterios de inclusión y exclusión, la información será extraída de ellas por una coordinadora entrenada específicamente para tal fin y bajo la supervisión del investigador principal y/o secundario de cada centro. Se recomienda de forma especial una inclusión sistemática, en orden cronológico y consecutivo de las pacientes atendidas. Los datos se consignarán en una base de datos electrónica creada para tal fin en la plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*). La información será tomada directamente de la historia clínica, incluyendo información de las consultas, los laboratorios y los reportes de radiología. Previo a la recolección se realizará prueba piloto con 10 historias para realizar los ajustes al FRD.

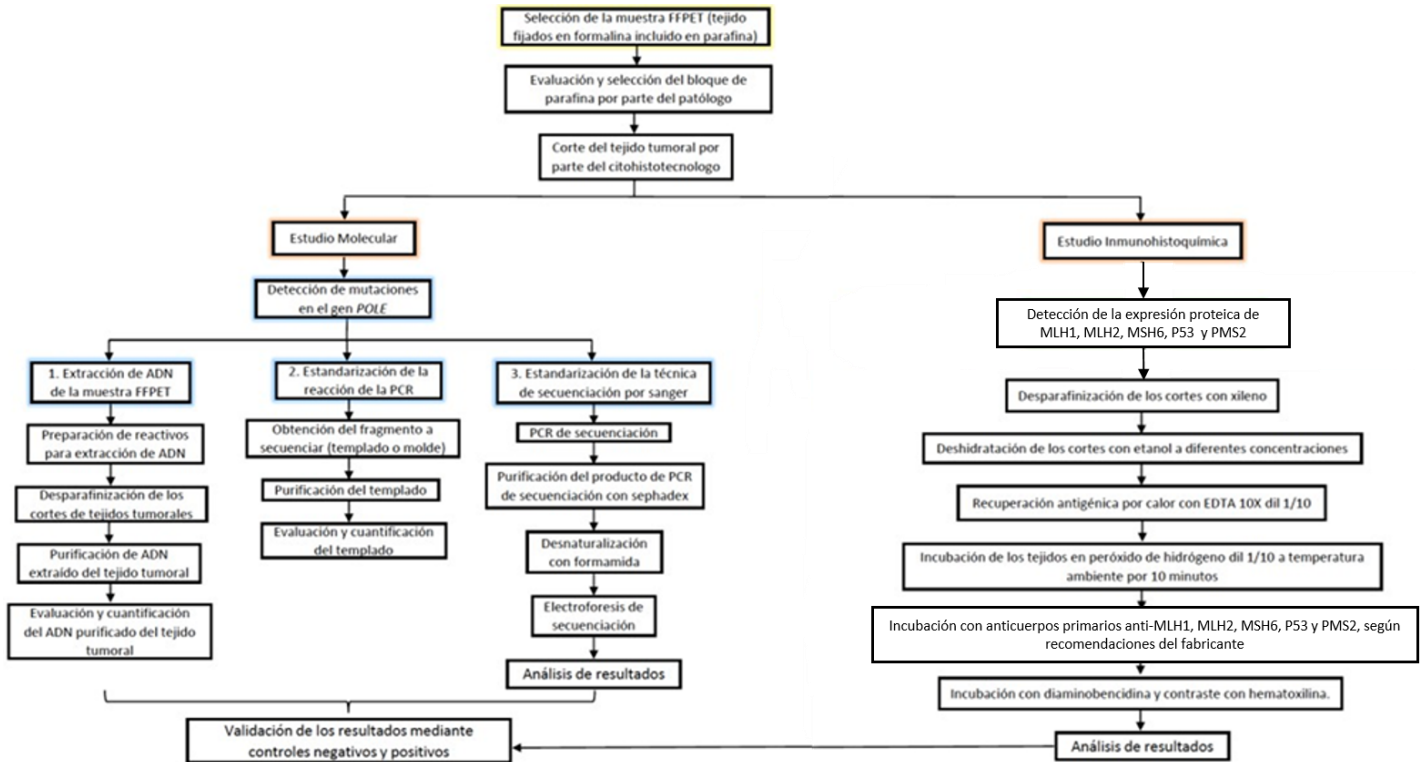
Ya con los pacientes identificados se realizará la clasificación molecular de cada una de ellas mediante la obtención de sus placas de parafina a las cuales se les realizará secuenciación genómica a nivel del exón 9, 11, 13 y 14 del gen Pole, además de marcadores de inmunohistoquímica (p53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, B Catenina) para con esto poder clasificarla en alguno de los 4 grupos que conforman la clasificación molecular. El monitoreo del estudio estará a cargo de personal del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. El análisis se hará con personal de la unidad de investigación del Instituto Nacional de Cancerología. Para verificar el estado de salud de las pacientes, en las historias en las que no se encuentre esta información, se realizará llamada telefónica.

Flujograma ruta de valoración clasificación molecular

- Diagnóstico de cáncer de Endometrio - REDCAP 1/01/2007 – 31/12/2020
- ↓
- Evaluación y selección de bloque de parafina de paciente
- ↓
- Revisión histológica patólogo experto clasificación histológica
- ↓
- Secuenciación genómica a nivel del exón 9, 11, 13 y 14 del gen pole marcadores de inmunohistoquímica (p53, mlh1, msh2, msh6, pms2).



	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
			Página 12 de 26



6.5 Sitios de investigación:

Este estudio será conducido en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Existirá un investigador principal, uno secundario y bajo su coordinación el equipo humano que el centro considere necesario. Se contará con el apoyo de las áreas de investigación, análisis de datos y archivo.


6.6 Aseguramiento y control de la calidad:

Los formatos de recolección y la base de datos serán resguardados por el investigador principal. Antes del inicio del estudio se solicitará aprobación del comité de ética en investigaciones en el centro participante. Se realizará una monitoria del mismo por parte de personal experto en esta actividad, no vinculado con ninguno de los equipos de investigación participante. Este personal, sin embargo, podrá hacer parte del personal experto del instituto.

6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico:

En primera instancia, los datos serán caracterizados por medio de estadísticas descriptivas. Se reportará la media con desviación estándar cuando los datos evidencien un comportamiento asociado a la distribución normal o como mediana con rango intercuartílico caso contrario. La normalidad de las variables cuantitativas se validará utilizando histogramas. Para las variables de tipo categóricas, éstas serán representadas por frecuencias absolutas y relativas.

Para describir el riesgo de recurrencia (RR), considerando que un número determinado de pacientes por cada grupo de la clasificación molecular experimentaran el evento de interés (recurrencia). Así, se procederá a calcular


	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 13 de 26	

la razón de riesgos entre cada una de las posibles combinaciones de los grupos moleculares 1,2,3,4, es decir el riesgo relativo tomando como base el grupo 1 (entre 1 y 2, 1 y 3 y 1 y 4). Para cada riesgo relativo serán reportados sus respectivos intervalos de confianza (IC95%).


Se realizarán análisis bivariados, observando diferencias entre los grupos moleculares y un set de variables sociodemográficas y clínicas, Se evaluarán diferencias entre variables cuantitativas utilizando la prueba t-Student o la prueba Mann-Whitney-U, dependiendo de la normalidad, mientras que la prueba Chi-cuadrada será usada para las variables categóricas (nivel de significancia del 0.05).

Los resultados primarios a evaluar serán: supervivencia global (OS), analizando el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o hasta el último seguimiento; la supervivencia libre de enfermedad (SLE), considerando el tiempo desde la finalización del tratamiento primario o adyuvante hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad. Estos desenlaces serán evaluados a 5 años. Cada uno de los desenlaces se calculará por grupo de perfil molecular. Para evaluar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global se estimarán curvas de supervivencia con el método Kaplan-Meier, se calcularán sus intervalos de confianza de 95% y se compararán las curvas generadas para cada tipo molecular, y otras posibles variables de interés usando log-rank test. Se realizará un modelo de regresión multivariado hazard proporcional Cox para ajuste de posibles confusores; se incluirán en el modelo variables con relevancia clínica según la literatura y las que en el análisis bivariado muestren una $p < 0.2$. Los datos serán analizados en el programa estadístico R (versión 4.2.0). Se obtendrá consentimiento por el comité de ética institucional previo al inicio del estudio.


Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Numero de historia clínica	Corresponde al número consecutivo asignado a la paciente en el INC		Numero de RA
Características sociodemográficas			
Edad	Diferencia entre la fecha de la asignación al azar y la fecha de nacimiento.	Continua	Años
Características clínicas			
Peso	Cantidad de masa corporal de la paciente antes de ser llevada al procedimiento quirúrgico. Dicha variable será registrada en la consulta externa, en el momento de la asignación al azar.	Continua	Peso en kilos
Talla	Estatura de la paciente antes de realizar el procedimiento quirúrgico. Dicha variable será registrada en la consulta externa, en el momento de la asignación al azar	Continua	Talla en centímetros

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 14 de 26			


Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Índice de Masa Corporal	Relación entre el peso en kilogramos y la talla en metros cuadrados, calculada en el momento de la asignación al azar.	Continua	Kg/metros cuadrados
Escala ECOG	Estado funcional de la paciente en el momento de la asignación al azar	Discreta	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 6. 5
Estadio FIGO	Estadificación clínica del cáncer de cérvix según la FIGO 2009 establecida en la primera consulta de ginecología oncológica.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. IA 2. IB 3. II 4. IIIA 5. IIIB 6. IIIC1 7. IIIC 2 8. IVA 9. IVB
Características quirúrgicas			
Procedimiento quirúrgico	Procedimiento quirúrgico realizado en Instituto Nacional de Cancerología	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histerectomía Total 2. Salpingooforectomía unilateral 3. Salpingooforectomía Bilateral
			<ol style="list-style-type: none"> 4. Linfadenectomía Pélvica unilateral 5. Linfadenectomía pélvica Bilateral 6. Ganglio centinela Bilateral 7. Ganglio centinela Bilateral 8. Linfadenectomía paraaortica 9. Omentectomía
Abordaje quirúrgico	Tipo de abordaje para la realización de la intervención quirúrgica	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Laparotomía 2. Cirugía mínimamente invasiva asistida por laparoscopia 3. Cirugía mínimamente invasiva asistida por robot

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 15 de 26			


Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Características patológicas			
Histología inicial	Subtipo histológico del cáncer de endometrio reportado por la patología realizada o revisada en el Instituto Nacional de Cancerología.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Endometrioide Figo 1 2) Endometrioide Figo 2 3) Endometrioide Figo 3 4) Seroso 5) Mucinoso 6) Células Claras 7) Carcinosarcoma 8) Indiferenciado 9) Desdiferenciado
Histología espécimen quirúrgico	Subtipo histológico del cáncer de endometrio reportado en el espécimen quirúrgico	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Endometrioide Figo 1 2) Endometrioide Figo 2 3) Endometrioide Figo 3 4) Seroso 5) Mucinoso 6) Células Claras 7) Carcinosarcoma 8) Indiferenciado 9) Desdiferenciado
Invasión linfovascular	Reporte de infiltración linfovascular en el reporte de espécimen quirúrgico definitivo de la patología.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Focal 2) Difuso
Marcadores de inmunohistoquímica	Marcadores de inmunohistoquímica realizados para la realización de subclasificación molecular	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) MLH 1 2) MSH 2 3) MSH 6 4) PMS 2 5) P 53 6) β Catenina
Clasificación según perfil molecular	Subclasificación molecular basada en alteraciones mutacionales somáticas y alteraciones en el número de copias	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Ultra-mutado con mutaciones en el dominio exonucleasa de ADN polimerasa épsilon (POLE) 2) Hipermutado cáncer con inestabilidad de microsatélites 3) Número de copias altas con mutaciones frecuentes de TP53 7) Número bajo de copias bajas.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
			Página 16 de 26


Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Clasificación de riesgo			
Grupo de riesgo para terapia adyuvante	<p>Asignación de grupo de riesgo para la administración de terapias adyuvantes según los siguientes criterios:</p> <p>Riesgo Bajo: Estadio I endometriode, grado 1-2, invasión miometrial menor a 50%, invasión linfovascular negativa</p> <p>Riesgo intermedio: Endometriode, grado 1-2, invasión miometrial mayor a 50%, invasión linfovascular negativa.</p> <p>Endometriode, grado 3, invasión miometrial menor a 50%, invasión linfovascular negativa.</p> <p>No endometriode (seroso, cel claras, indiferenciado, carcinosarcoma, mixto), sin invasion miometrial.</p> <p>Riesgo intermedio alto: Endometriode, grado 3, invasión miometrial mayor 50% independientemente del estado de invasión linfovascular.</p> <p>Endometriode, Estadio II.</p> <p>Endometriode, estadio I, con invasion linfavascular substancial independiente del grado o grado de invasion miometrial.</p> <p>Riesgo alto: Estadio III endometriode sin enfermedad residual</p> <p>No endometriode (seroso-células claras), carcinoma indiferenciado</p>	Nominal	<p>0. Bajo Riesgo</p> <p>1. Riesgo intermedio</p> <p>2. Riesgo intermedio alto</p> <p>3. Enfermedad avanzada</p> <p>4. Enfermedades metastásicas</p>

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
			Página 17 de 26

	<p>carcinosarcoma, presencia de invasión miometrial hasta estadio III sin enfermedad residual.</p> <p>Enfermedad avanzada: estadio III con enfermedad residual - estadio IVA</p> <p>Enfermedad metastásica: estadio IVB</p>		
Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Clasificación riesgo ESMO/ESTRO/ESP con clasificación molecular conocida	<p>Definición de grupos de riesgo pronóstico según características histopatológicas y moleculares para la administración de terapias adyuvantes según los siguientes criterios:</p> <p>Bajo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma endometrioide Estadio I/II POLEmut. sin enfermedad residual • Carcinoma endometrioide + bajo grado + ILV negativa o focal <p>Intermedio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio IB endometrioide MMRd/NSPM + Bajo grado + ILV negativa o focal • Estadio IA MMRd/NSMP endometrioide + alto grado + ILV negativa o focal • Estadio IA p53abn y/o no endometrioide (Seroso, célula clara, indiferenciado, carcinosarcoma, mixto) sin invasión miometrial <p>Intermedio alto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estadio I MMRd /NSMP endometrioide + ILV sustancial independiente del grado de la invasión miometrial • Estadio IB MMRd/NSMP alto grado independiente del ILV • Estadio II MMRd/NSMP carcinoma endometrioide <p>Alto grado</p>	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bajo 2) Intermedio 3) Intermedio alto 4) Alto grado 5) Avanzado Metastásico

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
	Página 18 de 26		


	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III –IVA MMRd/NSMP sin enfermedad residual Estadio I – IVA p53no endometriode (Seroso, indiferenciado, carcinosarcoma) con invasión miometrial y sin enfermedad residual <p>Avanzado</p> <ul style="list-style-type: none"> Estadio III-IVA con de cualquier tipo molecular <p>Metastásico Estadio IVB de cualquier</p>		
Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Características Adyuvancia			
Tratamiento adyuvante según riesgo:	Indicación de tratamiento adyuvante posterior al manejo primario según la clasificación ESMO	Dicotómica	1) Si 2) No
Tipo de tratamiento adyuvante según ESGO/ESTRO/ESP:	Tratamiento adyuvante indicado según la clasificación ESMO	Cualitativa nominal	1) Braquiterapia 2) Teleterapia 3) Teleterapia + Braquiterapia 4) Teleterapia + Braquiterapia+ quimioterapia 5) Quimioterapia 6) Hormonoterapia 7) No acepta
Tiempo de inicio de adyuvancia	Periodo de tiempo entre el manejo quirúrgico y el inicio del tratamiento adyuvante	Continua	Días
Localización recaída	Localización de la recaída tumoral	Cualitativa ordinal	1) Local 2) Regional 3) A distancia
Tiempo a la recaída	Meses entre la finalización del tratamiento y la detección de recaída	Continua	Meses
Tipo de recaída	Distribución de las metástasis Oligometastasis: 1-5 metástasis que puede ser tratada con terapias locales Múltiple: metástasis con distribución diseminada que impide el manejo con terapia local	Cualitativa nominal	1) Oligometastasis 2) Múltiple

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 19 de 26			

Tratamiento adyuvante según riesgo ESGO/ESTRO/ESP conociendo clasificación molecular	Indicación de tratamiento adyuvante posterior al manejo primario conociendo el perfil molecular	Cualitativa nominal	3) Si 4) No
Tipo de tratamiento adyuvante según ESGO/ESTRO/ESP Conociendo clasificación molecular	Tratamiento adyuvante indicado según la clasificación ESMO conociendo el perfil molecular	Cualitativa nominal	1. Braquiterapia 2. Teleterapia 3. Teleterapia + Braquiterapia 4. Teleterapia + Braquiterapia+ quimioterapia 5. Quimioterapia 6. Hormonoterapia 7. No acepta
Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Operatividad
Temporalidad quimioterapia – radioterapia	Temporalidad en la administración de la quimioterapia – radioterapia	Cualitativa nominal	1) Secuencial 2) Quimioterapia 3 ciclos – radioterapia – 3 ciclos de quimioterapia.
Tipo recaída	Localización de la recaída tumoral	Cualitativa ordinal	3) Local 4) Regional 5) A distancia
Tiempo a la recaída	Meses entre la finalización del tratamiento y la detección de recaída	Continua	Meses
Tratamiento a la recaída	Manejo propuesto para la recaída	Cualitativa nominal	0. Ninguno 1. Braquiterapia 2. Teleterapia 3. Teleterapia + Braquiterapia 4. Teleterapia + Braquiterapia+ quimioterapia 5. Quimioterapia 6. Hormonoterapia 7. No acepta
Estado de la enfermedad	Estado de la paciente al momento de la recolección de datos	Cualitativa nominal	1. Vivo 2. Muerto

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social esta investigación se considera sin riesgo ya que no se aplica ninguna intervención a las pacientes y los datos son extraídos de las historias clínicas. Por el tipo de estudio no se requiere

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 20 de 26			

consentimiento informado. En caso de no contar con la información en la historia clínica en algunas pacientes, se solicita al comité de ética permiso para contactar telefónicamente a las pacientes y/o familiares para verificar su estado de salud al segundo y quinto año posterior a completar el tratamiento. Teniendo en cuenta que es un estudio retrospectivo se solicita se dispense del consentimiento individual.

7.1 Seguridad: No aplica.

7.2 Consideraciones ambientales: No aplica.

7.2 Confidencialidad: En todo caso se respetará la confidencialidad de la información obtenida. En el FRD (formato de recolección de datos) los datos de identificación de la paciente se registrarán mediante el número de historia clínica que maneje cada institución, iniciando con la letra mayúscula del país al que pertenece la paciente, seguido por las tres iniciales de los nombres y/o apellidos. Por ejemplo, paciente Juliana Lucía Rodríguez del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, con número de historia clínica 240360, se identificará como CJLR-240360.

8 PRODUCTOS ESPERADOS DE LA INVESTIGACIÓN


Los resultados obtenidos podrán generar nuevo conocimiento y serán divulgados en una revista indexada de interés para la comunidad científica. De esta forma se beneficiarán ginecólogos oncólogos nacionales e internacionales. Se fortalecerá el recurso humano, al incluir dos especialistas en entrenamiento en ginecología oncológica del instituto Nacional de Cancerología.

8.2 Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo publicado en revistas indexadas (ISI)	# 1	<ul style="list-style-type: none"> Ginecólogos oncólogos, radioterapeutas Instituciones de Salud en Colombia, Latinoamérica y Europa

8.3 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Formación de recurso humano, especialista en entrenamiento	#1	<ul style="list-style-type: none"> Juan David Lalinde Universidad Militar Nueva Granada Instituto Nacional de Cancerología.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 21 de 26			

8.4 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Ponencias en eventos científicos	# 1	<ul style="list-style-type: none"> Investigadores en la temática Agremiaciones de profesionales Sociedades científicas Instituciones de salud Universidades / Entes académicos Entes gubernamentales / Estado Comunidad general

9 IMPACTO ESPERADO DE LA INVESTIGACIÓN


Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)	Indicador verificable	Supuestos*
Aportar evidencia respecto al impacto que tiene el uso de perfiles moleculares en cáncer de endometrio	Corto (1-4 años)	Establecimiento del impacto oncologico que tiene el uso de perfiles moleculares en	Impacto en supervivencia global y en supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de endometrio por perfiles moleculares.
		cáncer de endometrio	
Permitir plantear estudios con mayor nivel de evidencia	Mediano (5-9 años)	Estudio institucional de prospectivo	Inicio de Estudio de prospectivo
Guiar la terapia adyuvante para las pacientes con cancer de endometrio que ingresen al Instituto Nacional de Cancerología	Largo (10 años o mas)	Datos solidos de supervivencia	Guia institucional de tratamiento adyuvante para cancer endometrial según perfiles moleculares

10 POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES EN EL DESARROLLO DEL ESTUDIO


Consecución de recursos para estudios de patología.

11 REFERENCIAS

- 1). Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf>
- 2). https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Anuario_INC_2018.pdf.

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 22 de 26	

- 3). Nicole Concin, Xavier Matias-Guiu, Ignace Vergote, David Cibula, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *nt J Gynecol Cancer* 2020;0:12–39.
- 4). Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
- 5). Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129:277.
- 6). Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of polymerase e-mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015;1:1319–23.
- 7). Brett MA, Atenafu EG, Singh N, et al. Equivalent survival of p53 mutated endometrial endometrioid carcinoma grade 3 and endometrial serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2020. doi:10.1097/PGP.0000000000000674. [Epub ahead of print: 06 Apr 2020].
- 8). Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 2018; 29:1180.
- 9). Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31:12.
- 10). Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113:299–310.
- 11). Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016; 22:4215.
- 12). Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M, postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *Clin Oncol*. 2004;22(7):1234.
- 13). Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010; 375:816.
- 14). Boer SM, Powell ME, Mileskin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Carinelli S, Provencher D, Hanzen C, Lutgens LCHW, Smit VTHBM, Singh N, Do V, D'Amico R, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL, PORTEC study group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
	Página 23 de 26		


3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295. Epub 2018 Feb 12.

- 15). León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38:3388.
- 16). Latouche , A., Porcher , R., & Chevret , S. (2004). Sample size formula for proportional hazards modelling of competing risks. *Statistics in Medicine*(23), 3263-3274.
- 17). Schoenfeld, D. (1983). Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*(39), 499-503.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 1: Cronograma

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Pre-estudio	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	01/23	03/23	80	3	P.C
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	04/23	06/23	80	3	J.L
	Selección de las unidades de análisis	07/23	09/23	80	3	J.R – M.T M.N
	Procesamiento de muestras biológicas	01/24	07/26	80	3	R.P – D.H
	Aplicación de encuestas/realización de grupos focales	01/24	07/26	80	3	A.A – J.L

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 24 de 26			

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
Fase de Ejecución	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.))	08/26	10/26	80	3	J.R – M.T M.N
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos-ponencias)	10/26	12/26	80	3	TODOS
Fase de Cierre	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	01/27	03/27	80	3	TODOS
	Elaboración y sometimiento del informe final.	01/27	03/27	80	3	TODOS
	Disposición final de archivos	04/27	04/27	80	3	TODOS
	Disposición final base de datos	04/27	04/27	80	3	TODOS
	Disposición final muestras biológicas	04/27	04/27	80	3	TODOS
	Cierre definitivo del estudio	04/27	04/27	80	3	TODOS

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
Página 25 de 26			


12 PRESUPUESTO DEL PROYECTO

CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN														TOTAL
	INVERSIÓN NACION							FUNCIONAMIENTO							
	AÑO 1 <<2023>>	AÑO 2 <<2024>>	AÑO 3 <<AAAA>>	AÑO 4 <<AAAA>>	AÑO 5 <<AAAA>>	AÑO 6 <<AAAA>>	TOTAL	AÑO 1 <<2023>>	AÑO 2 <<2024>>	AÑO 3 <<AAAA>>	AÑO 4 <<AAAA>>	AÑO 5 <<AAAA>>	AÑO 6 <<AAAA>>	TOTAL	
Talento humano	26.215.895,16	30.856.108,61	-	-	-	-	57.072.003,77	68.378.274,63	73.164.753,86	-	-	-	-	141.543.028,49	198.615.032,25
Servicios técnicos	383.455.000,00	-	-	-	-	-	383.455.000,00	-	7.463.073,31	-	-	-	-	7.463.073,31	390.918.073,31
Compra de equipos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Materiales y suministros	39.750.000,00	-	-	-	-	-	39.750.000,00	-	-	-	-	-	-	-	39.750.000,00
Comunicaciones y transporte	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Impresos y publicaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Viajes y gastos de viaje	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gastos operacionales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reordenamiento y reforzamiento estructural	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gastos desplazamientos contratistas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dotación logística	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gastos Administrativos	-	-	-	-	-	-	-	19.530.300,00	20.897.421,00	-	-	-	-	40.427.721,00	40.427.721,00
TOTAL	449.420.895,16	30.856.108,61	-	-	-	-	480.277.003,77	87.908.574,63	101.525.248,17	-	-	-	-	189.433.822,80	669.710.826,57

Pedro Hernando Calderón Quiroz
 Especialista Ginecología oncológica
 Instituto Nacional de Cancerología
 Firma Digital del Investigador Principal

Proyectos que solicitan financiación del INC, deben adicionar esta firma (cuando aplica), de lo contrario eliminarla.

Gloria Marcela Mojica Bran
 Profesional
 Subdirección de Investigaciones

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA	CÓDIGO:	INV-P01-F-43
	INVESTIGACIÓN	VERSIÓN:	3
	PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN INSTITUCIONALES	VIGENCIA:	19-04-2024
		Página 26 de 26	

VERSIÓN	FECHA DE ACTUALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN DE ACTUALIZACIÓN	RESPONSABLE OYM
1	20-02-2020	Versión inicial del documento	Elizabeth Romero Rodriguez
2	28-02-2022	Se incorpora en la portada: ajustes en las variables de, horizonte del proyecto, campo de versión y fecha del protocolo, descriptores de ejemplo para las tablas, así como firmas de los involucrados.	Elizabeth Romero Rodriguez
3	19-04-2024	Se requiere actualizar el formato de presentación de proyecto, dado que se cambiaron las líneas de investigación por misiones trasformativas, quedando incluidas las misiones cocreadas de la Red Nacional del Cáncer y las misiones trasformativas del PDI 2023-2026.	Elizabeth Romero Rodriguez

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

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
Cargo:	Profesional Universitario	Cargo:	Coordinadora	Cargo:	Coordinadora
Dependencia:	Oficina Asesora de Planeación y Sistemas	Dependencia:	Grupo Área de Investigaciones	Dependencia:	Grupo Área de Investigaciones
Fecha:	19-04-2024	Fecha:	19-04-2024	Fecha:	19-04-2024