	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 25			

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 25

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO


Nombre del Macroproyecto: Seleccione con una (x)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Investigación en el INC para generar conocimiento con el fin de contribuir al control integral del cáncer en Colombia
<input type="checkbox"/>	Implementación del plan decenal de salud pública para el control del cáncer 2012- 2021 en Colombia
Título del Proyecto: Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología	
Nombre del Proceso/procedimiento al que pertenece:	Grupo área Unidades Médicas
Nombre del grupo área que propone:	Oncología Clínica
Nombre del grupo al que pertenece	Epidemiología descriptiva
Línea de investigación en cáncer:	Diagnóstico tratamiento cáncer
Investigador principal (Nombre y cargo)	Andrea Marcela Zuluaga Liberato, Oncóloga clínica
Correo electrónico:	azuluaga89@gmail.com
Teléfonos:	3002152346
Horizonte del Proyecto (tiempo): fecha inicio/fecha final	Septiembre 2024 – Septiembre 2025
Fuentes de financiación y valor	
Opción 1	\$ 38.725.000
Opción 2	\$
Opción 3	\$
Valor total del proyecto:	\$ 38.725.000

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 número de la versión y su fecha)

Número de Versión (Registrar en dos dígitos Ej. 01)	Fecha de la versión (dd/mmm/aaaa)
01	28 Agosto 2024

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.	<input type="checkbox"/>

	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 25

Misiones cocreadas en el marco de la Red Nacional de Investigación en Cáncer	Seleccionar Misión (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 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 multidisciplinarias y colaborativas gubernamentales, departamentales y municipales.	x
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	
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	x
Misión transformativa para fortalecer el desarrollo corporativo y la formalización del talento humano	

Nota: Todo el texto correspondiente a las instrucciones planteadas en cada uno de los apartados de esta Guía debe ser eliminado al momento de presentar la propuesta. Deje únicamente los títulos y subtítulos, y agregue el contenido de la propuesta en el lugar que corresponda.

TÍTULO DEL PROYECTO

Desenlaces oncológicos y seguridad del tratamiento neoadyuvante con y sin antraciclinas en cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo en el Instituto Nacional de Cancerología.

TÍTULO CORTO DEL PROYECTO


Neoadyuvancia sin antraciclinas mama HER2

Código XRPM IX-023876

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
Andrea Marcela Zuluaga Liberato	Instituto Nacional de Cancerología	Oncóloga Clínica	8

	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 25			

II. Coinvestigadores (añadir líneas de ser necesario)

Nombre	Institución	Descripción de la función principal	Horas/mes de dedicación
Alfredo José Acevedo Ramos	Instituto Nacional de Cancerología	Especialista en entrenamiento	8
Sandra Díaz	Instituto Nacional de Cancerología	Cirujana de seno y tejidos blandos	8

RESUMEN EJECUTIVO


Introducción: El uso de antraciclinas dentro de los esquemas de quimioterapia neoadyuvante ha sido fundamental para aumentar las tasas de respuesta patológica completa y supervivencia libre de recaída en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado HER-2 positivo, mejorando de esa forma las posibilidades de curación con cirugía y manejo adyuvante complementario. Sin embargo, este tipo de quimioterapia se ha asociado a síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y cardiotoxicidad. Distintos ensayos clínicos han mostrado efectividad similar entre los esquemas con y sin antracilinas, con un mejor perfil de seguridad en este último grupo, lo cual ha motivado una tendencia mundial al retiro progresivo de estos medicamentos en dicho escenario clínico. Sin embargo, en la actualidad aún se siguen usando ambos esquemas. No hay ensayos clínicos que comparen de forma directa los dos protocolos más usados. De igual forma, la evidencia de vida real sobre los resultados obtenidos con estas alternativas de tratamiento es escasa.

Objetivo: Evaluar los desenlaces oncológicos y la seguridad de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo temprano y localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas (Doxorrubicina, Ciclofosfamida, seguida de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab) y sin antraciclinas (Paclitaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab), tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre abril 2020 y diciembre 2022.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo analítico que incluirá pacientes con diagnóstico de cáncer de mama HER-2 positivo temprano y localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con y sin antracilinas, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre abril 2020 y diciembre 2022. Se evaluará respuesta patológica completa, supervivencia libre de evento a 2 años, así como toxicidad cardíaca y neurotoxicidad en ambos brazos de tratamiento.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Entre las mujeres, el cáncer de mama es el primero en incidencia y mortalidad a nivel mundial, nacional e institucional (1,2). El cáncer de mama se divide en cuatro subtipos biológicos principales según la expresión de receptores hormonales y HER2 por inmunohistoquímica, los luminales A, luminales B, HER2 enriquecido y los triples negativos. El subtipo HER 2 enriquecido tiene una prevalencia a nivel mundial aproximada del 20% y en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia es del 27%. (3) La amplificación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2, ErbB2) resulta en una activación persistente de las vías de señalización que aumentan la proliferación celular, resistencia a la apoptosis e inducen la angiogénesis. Este

	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 25			

subtipo se caracteriza por tener un comportamiento agresivo y mayor probabilidad de metástasis, de esta manera, es fundamental el manejo complementario a la cirugía. Gracias a la aprobación de los anticuerpos anti HER2 el pronóstico de este subtipo tumoral ha cambiado en las últimas décadas. (4)


Respecto a la quimioterapia, las antraciclinas han sido fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama no metastásico. Dentro de este grupo, la doxorubicina se consolidó inicialmente como terapia adyuvante, dado la mejoría en el riesgo de recurrencia y mortalidad a 10 años frente a esquemas sin doxorubicina, sin embargo, estas diferencias no se mantuvieron en seguimientos a largo plazo.(5) Posteriormente se incorporaron esquemas basados en taxanos más carboplatino logrando una efectividad similar al compararse con protocolos con antraciclinas. La mayoría de estos estudios fueron realizados previo a la caracterización del receptor HER2 y el uso de anticuerpos dirigidos como Trastuzumab y Pertuzumab. La implementación de estos anticuerpos a los esquemas de quimioterapia neoadyuvante logró mejorar significativamente la respuesta patológica completa, la recurrencia y mortalidad por cáncer de mama en este subgrupo de pacientes. (6)

Los esquemas clásicos de quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 positivo temprano y localmente avanzado inician con la combinación de antraciclina + ciclofosfamida (AC) por 4 ciclos, seguido de taxanos + trastuzumab +/- pertuzumab (TH+/-P) por 4 ciclos.(7) Sin embargo los tratamientos sistémicos en oncología tienen efectos adversos graves que pueden limitar su uso y tolerancia. En el caso de las antraciclinas, se han asociado a falla cardíaca y hasta 7% de los pacientes presentan eventos cardíacos durante la fase de doxorubicina, que tienden a ser irreversibles y que en ciertas ocasiones puede limitar el inicio de terapias efectivas subsecuentes como el trastuzumab. (8,9). También se ha relacionado con el desarrollo de leucemia mieloide aguda, alcanzando un riesgo acumulado a 10 años de 0.2-1.7%. (10)

Teniendo en cuenta los riesgos asociados a esta terapia, desde 2011 en el estudio BCIRG 006 se compararon esquemas adyuvantes con y sin antraciclinas en cáncer de mama HER2 positivo, mostrando una eficacia similar, pero con mejor perfil de seguridad en el segundo grupo. (11) En el seguimiento a 10 años 1.96% de los pacientes con doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel y trastuzumab (AC-TH), 0.76% con (AC-T) y 0.37% de los que recibieron docetaxel carboplatino y trastuzumab (TCbH) presentaron falla cardíaca congestiva. Hubo descenso de FEVI >10% en 19, 12 y 9% respectivamente. El descenso FEVI fue transitorio en el grupo sin doxorubicina mientras que fue irreversible en los pacientes que la recibieron. (12,13)

En síntesis, en enfermedad temprana las antraciclinas no han mostrado una mejoría sostenida en el tiempo en recurrencia y supervivencia al compararse con otros esquemas, se asocian a un perfil de toxicidad cardiovascular y hematológico y su posicionamiento como estándar de manejo fue antes de la disponibilidad de terapias dirigidas contra HER2 (las cuales han mostrado el impacto positivo en desenlaces más significativos). La alternativa de quimioterapia sin antraciclinas está basada en taxanos, platinos y doble bloqueo anti HER-2, esquema que presenta mayor riesgo de neuropatía, trombocitopenia y diarrea. La evidencia sobre el uso de esquemas libres de antraciclinas se consolidó con el ensayo clínico TRAIN-2, que comparó el esquema con antraciclinas vs sin antraciclinas (TCbHP) y demostró que la respuesta patológica completa y la supervivencia libre de eventos no es inferior con el esquema con antraciclinas.(14) Por esta razón hay una tendencia mundial hacia el tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 libre de antraciclinas.

Desde 2020 en Colombia hemos usado el protocolo BERENICE (Con antraciclinas: Doxorubicina, Ciclofosfamida, seguida de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab) y desde 2021 el protocolo TRAIN2 (Sin antraciclinas: Paclitaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab) de manera alternante de acuerdo con riesgo cardiovascular, edad, estado funcional y preferencia del médico tratante. No tenemos claridad de los desenlaces alcanzados con estas alternativas en nuestro medio, por eso nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Los esquemas de tratamiento neoadyuvantes con antraciclinas en cáncer de mama HER2 logran los mismos desenlaces oncológicos y son tan seguros como los esquemas sin antraciclinas en los pacientes tratados en Instituto Nacional de Cancerología entre 2020 y 2022?

	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 25

2. JUSTIFICACIÓN

En el consenso institucional realizado en el INC en el año 2022, se definió que las pacientes con tumores HER2 \geq T2 o con ganglio positivo tenían indicación de quimioterapia neoadyuvante. Se propuso que pacientes con alto riesgo cardiovascular recibieran esquemas libres de antraciclina (TRAIN2). Mientras, aquellos sin factores de riesgo, recibieran esquemas con antraciclina (BERENICE). Además, se tuvo en cuenta edad y estado funcional(15). A la luz de nueva evidencia, en los últimos años a nivel mundial ha existido una tendencia a utilizar más esquemas libres de antraciclina, independientemente de las comorbilidades del paciente, con la intención de evitar el riesgo de mayor cardiotoxicidad y eventos adversos graves como leucemias agudas asociadas a las antraciclina.

En cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, las guías americanas proponen como regímenes preferidos esquemas neoadyuvantes sin antraciclina (16). Teniendo en cuenta su aparente eficacia similar, las guías europeas plantean por igual, la neoadyuvancia con antraciclina o libres de antraciclina (basados en taxanos/carboplatino). (7)


Es importante destacar que para el esquema TRAIN 2 suelen usarse 6 ciclos, distinto al número establecido en el estudio original que eran 9 ciclos, con el fin de disminuir la neurotoxicidad asociada a los taxanos y carboplatino (Hasta 7% grado 3) (14). Se desconoce si en la vida real se está logrando efectividad similar con menos ciclos. Además, los esquemas mencionados provienen de ensayos clínicos que incluyeron pacientes jóvenes y con baja frecuencia de factores de riesgo cardiovascular. En el estudio de TRAIN2 la edad media fue de 48 años con un rango etario (43-56 años). En el estudio de BERENICE la edad media fue 49 años y el rango etario (42-59 años). (17) Es posible que en estudios de vida real los eventos cardiacos o de neurotoxicidad sean mayores y esto afecte la adherencia y efectividad del tratamiento.

La experiencia adquirida en el marco de la junta bidisciplinaria de Oncología clínica/ Seno y tejidos blandos del INC puede proporcionar evidencia de vida real sobre la efectividad y seguridad de esquemas con y sin antraciclina con el fin de tener más herramientas para la selección de la terapia. Esta información puede resultar valiosa a nivel nacional e internacional, en el contexto de la tendencia mundial por el retiro de antraciclina de los esquemas neoadyuvantes.

3. MARCO TEÓRICO

Definiciones:


- Neoadyuvancia (NAC): Tratamiento sistémico previo a cirugía con intención curativa.
- Antraciclina: Agentes quimioterapéuticos derivado de antibióticos, origen fúngico con efecto citostático. Ejemplo: Doxorubicina y Epirubicina
- Taxanos: Agentes quimioterapéuticos que impiden la proliferación celular, deteniendo el proceso de mitosis (división celular) por interacción con los microtúbulos. Ejemplo: Paclitaxel y Docetaxel.
- Platinos: Agentes quimioterapéuticos que hacen parte del grupo de agentes alquilantes, los cuales forman enlaces covalentes con DNA, afectando su funcionamiento por la creación de enlaces cruzados. Ejemplo: Carboplatino.
- HER2: Oncogen que codifica para receptor con actividad tirosin kinasa transmembrana del mismo nombre. Pertenece a la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR de sus siglas en inglés). Es crítico en la activación de vías de señalización asociadas a crecimiento y diferenciación celular.

	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 25		

- Cáncer de mama HER2 positivo: Tumores de mama con amplificación o sobreexpresión de receptor tirosin kinasa HER2. Por inmunohistoquímica tiene positividad expresada como 3+ o aquellos con 2+ y DISH positivo.
- Cáncer de mama temprano: T1, T2 N0
- Cáncer de mama localmente avanzado: T3, T4 o con compromiso ganglionar.
- Terapia blanco anti HER2: A este grupo pertenecen los anticuerpos monoclonales humanizado que se une a un dominio externo de HER2. Ej: Trastuzumab (Contra el dominio IV) y Pertuzumab (Contra el dominio II).
- Respuesta patológica completa (RPC): Ausencia de enfermedad invasiva en mama y ausencia de cualquier enfermedad medible en ganglios examinados por patología (ypT0/is ypN0) luego de tratamiento neoadyuvante.
- Supervivencia libre de evento: Tiempo transcurrido desde inicio de neoadyuvancia hasta progresión de la enfermedad que resulta en inoperabilidad, recurrencia locorregional, metástasis a distancia, segundos primarios o muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global (SG): Tiempo transcurrido desde inicio de tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD): Tiempo entre el inicio de tratamiento hasta el desarrollo de cualquier metástasis a distancia o muerte.
- Cardiotoxicidad asociada a quimioterapia: Descenso de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) >10% con o sin síntomas) o FEVI <50%
- Neurotoxicidad asociada a quimioterapia: Neuropatía sensitiva o motora periférica.
- BCIRG-006 (2011) : Protocolo de quimioterapia libre de antraciclinas que incluye Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab. (TCH)
- NEOSPHERE (2012) : Protocolo de quimioterapia libre antraciclinas que incluye Docetaxel, Trastuzumab, Pertuzumab (THP) (18)
- TRYPHAENA (2013): Protocolo de quimioterapia libre antraciclinas que incluye Docetaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab. (TCbHP x 6 ciclos) (19)
- BERENICE (2018): Protocolo de quimioterapia con antraciclinas que incluye dosis densas de Doxorubicina, Ciclofosfamida, seguida de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab (ddAC>THP)
- TRAIN2 (2018): Protocolo de quimioterapia libre de antraciclinas que incluye Paclitaxel, Carboplatino, Trastuzumab y Pertuzumab. (TCHP x 9 ciclos)

4. ESTADO DEL ARTE

En 2012 se publica el ensayo clínico NeoSphere. Un estudio fase II multicéntrico que tenía como objetivo evaluar el efecto de la adición Pertuzumab a esquemas con Trastuzumab y Docetaxel (libre de antraciclinas). Se compararon 4 ciclos de (A) Trastuzumab más Docetaxel vs (B) Pertuzumab más Trastuzumab y Docetaxel vs (C) Trastuzumab más Docetaxel vs (D) Pertuzumab más Docetaxel. El desenlace primario evaluado fue respuesta patológica completa (como subrogado de supervivencia usado generalmente como objetivo para aprobación de medicamentos). El brazo B tuvo la mejor RPC; 29%, 45%, 16% y 24% respectivamente. Desde entonces se consolidó el uso de ambas terapias blanco antiHER2 de forma simultánea junto a distintos esquemas de quimioterapia en el escenario neoadyuvante.(18) La señalización de HER2 está relacionada con la homeostasis miocárdica y el Trastuzumab se ha asociado a disfunción cardíaca, especialmente cuando se combina con altas dosis de antraciclinas, sin embargo, el beneficio de esta combinación ha superado el riesgo cardiopatía. Teniendo en cuenta lo anterior en 2013 se publicó el ensayo clínico TRYPHAENA, un estudio de seguridad fase II para evaluar la tolerancia cardíaca con Pertuzumab y Trastuzumab más quimioterapia con antraciclinas vs esquema sin antraciclinas. Se compararon brazo A: 5-Fluorouracilo, Epirubicina (Antraciclina) y Ciclosfosfamida (FEC) seguido de Docetaxel (T), Trastuzumab (H) y Pertuzumab (P) administrado de manera concurrente (FEC

	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 25


+ H + P x 3 ciclos seguido de T + H + P x3). Brazo B: (FEC x 3 ciclos seguido de T + H + P x3 ciclos) o brazo C: Docetaxel, Carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (Esquema sin antraciclinas) por 6 ciclos. 11 pacientes registraron disminución de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) sintomático. 5.6% en brazo A, 5.3% en brazo B y 6.6% en brazo C. Concluyeron que la combinación de terapia antiHER2 con antraciclinas resultaba en una tolerancia cardíaca aceptable. Se registró una RPC de 61%, 57% Y 66% respectivamente. Aunque el brazo C (esquema sin antraciclinas) mostró la RPC más alta, el estudio no fue diseñado para demostrar la superioridad de respuesta de ningún brazo (19). En 2018 se realizó una segunda publicación con la población de este estudio demostrando que la supervivencia libre de progresión a 3 años fue similar entre los 3 grupos, sugiriendo una efectividad comparable entre esquemas con o sin antraciclinas (20).

Si bien la combinación de terapia blanco dual antiHER2 con Epirrubicina parecía ser segura y efectiva, no se tenía información respecto al uso con Doxorubicina (otro tipo de antraciclina fundamental en los esquemas actuales de tratamiento de cáncer de mama), en esa línea en 2018 se publicó el estudio BERENICE, un ensayo clínico fase II no aleatorizado que comparó en brazo A, Doxorubicina más Ciclofosfamida por 4 ciclos seguido de Paclitaxel, Trastuzumab y Pertuzumab por 4 ciclos vs brazo B: Fluorouracilo, Epirrubicina, más Ciclofosfamida por 4 ciclos seguido por Docetaxel, Pertuzumab y Trastuzumab (Ambos brazos con antraciclinas). Luego de la cirugía los dos grupos continuaban adyuvancia con Trastuzumab y Pertuzumab por 13 ciclos. Su objetivo primario fue la seguridad cardíaca, encontrando baja tasa de descenso de FEVI en ambos brazos y con RPC similar, 61.8 vs 60.7% respectivamente (17) En 2022 se hace una 2da publicación, se evaluó la supervivencia libre de evento (SLE). (Este último desenlace se estableció como un subrogado de beneficio clínico en escenario neoadyuvante de cáncer de mama, cuyo análisis es recomendado por FDA en ensayos clínicos). (21) La SLE a 5 años fue de 90.8 vs 89.2%, sin diferencia estadística demostrando una eficacia adecuada y seguridad aceptable del uso de Trastuzumab y Pertuzumab con doxorubicina (22)

Como ya fue descrito, TRYPHAENA tenía como objetivo primario la seguridad cardíaca entre esquemas con y sin antraciclinas, pero no fue diseñado para demostrar superioridad respecto a eficacia. En ese sentido en 2018 se publicó el estudio TRAIN-2, un ensayo clínico controlado aleatorizado para comparar la proporción de pacientes con respuesta patológica completa entre esquemas con Fluorouracilo, Epirrubicina (Antraciclina) y Ciclofosfamida por 3 ciclos seguido de Paclitaxel y Carboplatino por 3 ciclos, cada uno de estos ciclos combinados con Pertuzumab y Trastuzumab vs Carboplatino, Paclitaxel, Trastuzumab Pertuzumab por 9 ciclos (Sin Antraciclinas). La RPC fue de 67 vs 68%. (14). En una segunda publicación en 2021, la supervivencia libre de eventos 3 años fue de 92.7% vs 93.6%, sin embargo, en el grupo de antraciclinas se presentó mayor descenso de FEVI (7.7% vs 3.2%) neutropenia febril Grado 3 (10% vs 1 %) y 2 casos de leucemia aguda. En síntesis, la eficacia es similar pero el esquema sin antraciclinas parece tener un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, como ya habíamos mencionado antes, en la publicación se reconoce como principal limitación que en la práctica clínica habitual suelen usarse 6 ciclos de esquemas libre de antraciclinas en lugar de los 9 propuestos por el ensayo clínico (23)

En 2023 se publica una revisión sistemática que busca determinar cuál es el régimen neoadyuvante óptimo en cáncer de mama HER2 positivo y si las antraciclinas podrían ser excluidas. La búsqueda en la literatura se realizó hasta diciembre 2022, se analizaron 11.049 pacientes provenientes de 46 ensayos clínicos aleatorizados. La comparación de esquemas con vs sin antraciclinas no mostraron diferencia estadísticamente significativa respecto RPC y SLE, tampoco se encontraron diferencias respecto a toxicidad cardíaca. Teniendo en cuenta que el esquema con antraciclinas no demostró mejoría de eficacia y ante el potencial riesgo de cardiotoxicidad y mielotoxicidad concluyen que el esquema sin antraciclinas debería ser el esquema de preferencia. Sin embargo, cabe destacar dentro de las limitaciones del estudio que no se tuvo en cuenta las diferencias en la duración del tratamiento, tampoco hubo madurez de los datos para evaluar supervivencia global y que los eventos adversos tenidos en cuenta fueron aquellos presentados solo durante el periodo de tiempo antes de la cirugía. (24)

Teniendo en cuenta lo anterior se ha intentado complementar la evidencia con estudios de vida real para evaluar efectividad y seguridad de esquemas con vs sin antraciclinas en paciente con cáncer de mama HER2 localmente

	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 25			

avanzado, sin embargo, las publicaciones son escasas. A nivel nacional, en el año 2022 se publicó un estudio observacional retrospectivo en Medellín con 102 pacientes tratados entre 2013 y 2016, se comparó el esquema neoadyuvante con Docetaxel, Carboplatino y Trastuzumab (TCbH) vs Doxorubicina, ciclofosfamida seguido de Paclitaxel y Trastuzumab (AC-TH). Se encontró un incremento no significativo en RPC con TCbH (67.7% vs 48.3% $p=0.10$) sin diferencias en supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 7 años. La tasa de reducción de FEVI fue similar entre los 2 grupos. La principal limitación de este estudio fue que no incluyó esquemas con pertuzumab, componente central de los esquemas actuales de tratamiento neoadyuvante. (25)

En 2023 se publica un estudio retrospectivo multicéntrico, con 371 pacientes de 8 instituciones de Portugal, España y Chile, tratados entre 2018 a 2021. 237 pacientes fueron tratados con protocolo BERENICE (Con antraciclina) y 134 recibieron esquema TRYPHAENA (sin antraciclina). No hubo diferencias en la tasa de RPC que fue de 54% vs 63% ($p=0.8$), ni en la EFS a 3 años que fue 92.5 vs 95.4%. Tampoco se encontró asociación entre uso de antraciclina y una mayor tasa de cirugía conservadora de mama o menor disección ganglionar. Si bien los esquemas comparados si incluyeron pertuzumab, no se evaluaron eventos de seguridad. (26)

En 2023 se publicó otro estudio retrospectivo similar en China. Fueron 159 pacientes reclutados entre 2019 y 2022. 48 pacientes recibieron 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de 4 ciclos de docetaxel o nab paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab (Similar a esquema BERENICE) , y 111 pacientes recibieron TCbHP (docetaxel/nab paclitaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab x 6 ciclos (similar TRYPHAENA/TRAIN-2). La RPC fue 37.5% vs 64% respectivamente, siendo significativamente mayor en el esquema libre de antraciclina. Sin embargo, es importante aclarar que aquellos pacientes con sobreexpresión de HER2 y negatividad de receptores de estrógenos (HER2 puros) suelen tener mayor RPC y en el brazo libre de antraciclina se encontraban más pacientes con estas características, lo que pudo sesgar los resultados. Respecto a eventos de seguridad, la FEVI fue medida antes del tratamiento, a los 6y 12 meses. Se evidenció descenso de FEVI a los 6 y a los 12 meses de inicio de quimioterapia neoadyuvante en el brazo de antraciclina, mientras que en el brazo libre de antraciclina el descenso solo fue estadísticamente significativo a los 6 meses, pero no a los 12, es decir, no se mantuvo en el tiempo. (27)

En las publicaciones anteriores, no midieron frecuencia de neurotoxicidad con quimioterapia, además solo en uno se incluyó protocolo TRAIN2 (Esquema sin antraciclina más usado en nuestro medio) por esto consideramos que nuestro estudio podría generar información complementaria a lo publicado previamente.

La quimioterapia neoadyuvante aumenta la posibilidad de realizar cirugías de seno conservadoras y permite evaluar la respuesta al tratamiento y de esta manera guiar la terapia adyuvante (luego de la cirugía). Lograr una respuesta patológica completa en la muestra quirúrgica está asociado con mejoría de supervivencia libre de evento y supervivencia global. (28) esta razón la RPC y la SLE a 2 años se convierten en desenlaces de interés para evaluar efectividad de esquemas de neoadyuvancia.


5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

Objetivo general:

Evaluar los desenlaces oncológicos y la seguridad de pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo temprano y localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante con y sin antraciclina, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre abril 2020 y diciembre 2022.

Objetivos específicos:

A. Describir las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes incluidos.

	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 25	

- B. Establecer el porcentaje de respuesta patológica completa y tipo de respuesta patológica con el esquema con y sin antraciclinas.
- C. Calcular y comparar la supervivencia libre de evento (SLE) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
- Calcular el porcentaje de recurrencia locoregional a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
 - Calcular la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
- D. Establecer el porcentaje de cirugía conservadora en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
- E. Calcular y comparar la supervivencia global (SG) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas.
- F. Establecer la frecuencia de eventos de cardiotoxicidad y neuropatía periférica presentados durante la administración de esquemas neoadyuvantes con o sin antraciclinas

Hipótesis sobre objetivos:

- Establecer el porcentaje de respuesta patológica completa y tipo de respuesta patológica con el esquema con y sin antraciclinas:

Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual respuesta patológica completa que el esquema con antraciclinas

Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas genera una respuesta patológica completa diferente al esquema con antraciclinas.
- Calcular la supervivencia libre de evento (SLE) a 2 años en pacientes que hayan recibido esquemas neoadyuvantes con y sin antraciclinas:


Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual supervivencia libre de evento a 2 años que el esquema con antraciclinas.

Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas genera una supervivencia libre de evento a 2 años diferente al esquema con antraciclinas.
- Establecer la frecuencia de eventos de cardiotoxicidad presentados durante la administración de esquemas neoadyuvantes con o sin antraciclinas

Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual frecuencia de eventos de cardiotoxicidad que el esquema con antraciclinas.

Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclinas general una frecuencia de cardiotoxicidad diferente al esquema con antraciclinas.
- Establecer la frecuencia de eventos neuropatía periférica presentados durante la administración de esquemas neoadyuvantes con o sin antraciclinas

Hipótesis nula: El esquema sin antraciclinas genera igual frecuencia de neuropatía periférica que el esquema con antraciclinas

	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 25

Hipótesis alterna: El esquema sin antraciclina genera una frecuencia de neuropatía periférica diferente al esquema con antraciclina

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional retrospectivo analítico

6.2 Sujetos de estudio:

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años, con cáncer de mama invasivo HER2 positivo (inmunohistoquímica 3+ o 2+ con hibridación dual in situ (DISH) positivo) temprano o localmente avanzado.
- Que hayan recibido tratamiento neoadyuvante que incluyan trastuzumab y pertuzumab con o sin antraciclina tratados entre 01 de abril 2020 al 31 de diciembre de 2022 en Instituto Nacional de Cancerología. [Se decide este intervalo de tiempo para que todos los pacientes incluidos tengan al menos 2 años de seguimiento para los desenlaces de supervivencia libre de evento]

Criterios de exclusión:

- Pacientes con recaída tumoral de cáncer de mama.
- Pacientes con otro tipo de cáncer (segundo tumor primario) al momento del diagnóstico (si tiene antecedente de otro tumor primario podrá incluirse si tiene un periodo libre de enfermedad de por lo menos 5 años).

Tamaño de la muestra:


Se realizará un censo de todos los pacientes que han sido atendidos entre las fechas 01 de abril de 2020 y 31 de diciembre de 2022, que cumplan con los criterios de inclusión. Se define esta fecha de inicio debido a que desde ese momento se inició la formulación de esquemas con trastuzumab y pertuzumab, medicamentos de interés para el estudio. Se define esa fecha de finalización de reclutamiento para realizar seguimiento de supervivencia libre de evento a 2 años.

El tamaño de muestra calculado corresponde a 116 pacientes, 58 pacientes en el grupo 1 y 58 en el grupo 2, con lo cual se alcanza una potencia del 91% para detectar una diferencia en respuesta patológica completa entre las proporciones de grupo de 0,3. El nivel de significación de la prueba está orientado a 0,05. El nivel de significación realmente alcanzado por este diseño es 0,03228. El análisis de muestreo se realizará con Fisher's Exact Test for Two Proportions.

6.3 Descripción de las intervenciones: No aplica.

6.4 Procedimientos del estudio:

1. Se presentará el protocolo del estudio al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología.
2. Una vez aprobado el protocolo, se solicitará a servicio de seno y tejidos blandos la base de datos que se ha construido en torno a la junta multidisciplinaria de mama que se realiza en conjunto con el servicio de oncología clínica. Nos centraremos en identificar la población con cáncer de mama HER2 positiva, que haya recibido quimioterapia neoadyuvante durante el periodo de interés, seguido de cirugía.

	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 25		

3. Se revisarán las historias clínicas para aplicar criterios de elegibilidad.
4. Una vez verificado los criterios de elegibilidad se verificará que no existan criterios de exclusión.
5. Una vez realizado este procedimiento y teniendo el censo final de pacientes que serán incluidos en el estudio se revisará en detalle la historia clínica SAP de los pacientes, recopilando la información necesaria que permita completar el instrumento de recolección de datos, que será un formulario electrónico diseñado para el estudio en la plataforma RedCap, validado por el Grupo de Análisis de Datos.
6. La información de los desenlaces de los pacientes se tomará de la historia clínica SAP. Para el desenlace de mortalidad se revisarán los registros de defunciones institucionales, y en caso de que no se obtenga información se procederá a llamar al paciente o en su defecto a su familiar en los números telefónicos registrados en la historia clínica SAP.
7. Finalizada esta etapa, se procederá a verificar la calidad de la información. Esto estará a cargo de la oficina de monitoría del INC y del funcionario que sea designado por la institución con el aval del Data Manager.
8. Luego que sea verificada la calidad de la información, se realizará el análisis estadístico.

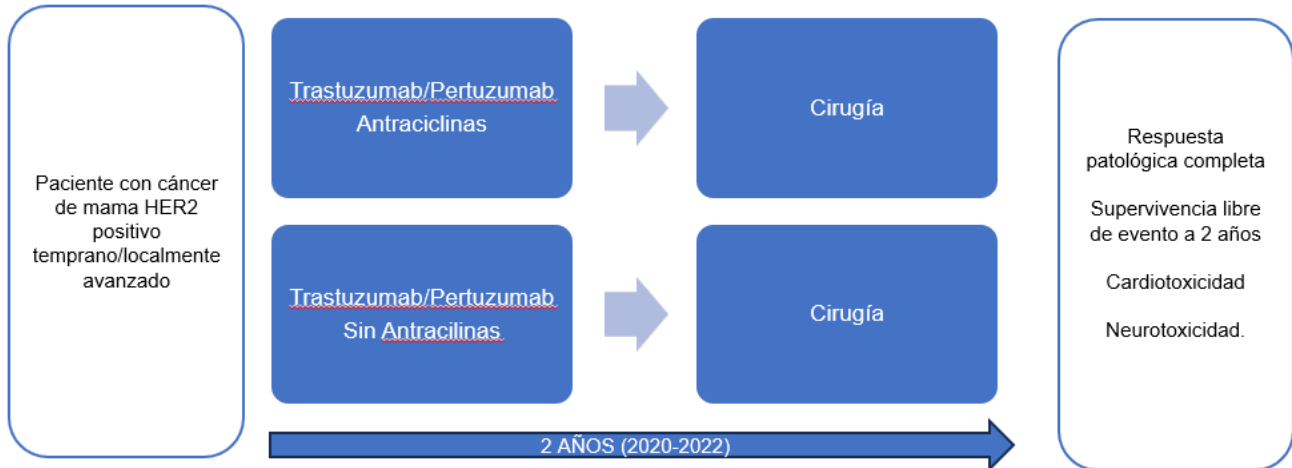
Fuentes de información: Las fuentes de información serán primaria y secundaria. Para información primaria se contactará a paciente o familiares para conocer desenlaces como recaída o muerte en caso de que no exista registro en la historia clínica. En cuanto a fuente secundaria se utilizarán la historia clínica SAP y los registros institucionales de mortalidad. Se tomará como fecha de fallecimiento el día en que se registró la muerte en el certificado de defunción, registros de defunción institucionales, historia clínica o el día del fallecimiento mencionado por el familiar en caso de que se requiera verificación telefónica.

- El tiempo de supervivencia global se tomará desde la fecha de inicio de tratamiento neoadyuvante hasta la fecha de muerte del paciente o hasta la fecha de último seguimiento en caso de que ésta no haya ocurrido.
- El tiempo de supervivencia libre de evento se tomará desde la fecha de inicio de neoadyuvancia hasta progresión de la enfermedad que resulta en inoperabilidad, recurrencia locorregional, metástasis a distancia, segundos primarios o muerte por cualquier causa.

Se tendrán en cuenta las siguientes variables:

- Características clínicas: Edad, sexo, estado menopáusico, tipo de aseguramiento, ECOG, lugar de procedencia, presencia de síndrome hereditario, tamaño tumoral clínico, compromiso nodal, estadio clínico de la enfermedad,
- Características de patología inicial: Histología, estado de receptores de estrógenos, estado de receptores de progesterona, Ki67, invasión linfovascular, invasión perineural
- Características del tratamiento neoadyuvante: Protocolo de quimioterapia neoadyuvante, dosis de antraciclina, # ciclos de antraciclinas, esquema de taxanos en esquema Taxano, trastuzumab y pertuzumab (THP), # ciclos de THP, # ciclos de TCbHP, motivo de finalización de tratamiento neoadyuvante, fecha de finalización de quimioterapia neoadyuvante, ajuste de dosis de quimioterapia, necesidad de aplazar la quimioterapia neoadyuvante por toxicidad, toxicidad cardíaca durante la neoadyuvancia, tiempo de descenso de FEVI, neuropatía sensitiva periférica, toxicidad hematológica.
- Características del tratamiento quirúrgico y adyuvante: Cirugía realizada, fecha de la cirugía, evaluación de la respuesta patológica, radioterapia adyuvante, quimioterapia adyuvante, número de ciclos de quimioterapia adyuvante, toxicidad cardíaca durante la adyuvancia, necesidad de aplazar quimioterapia por toxicidad adyuvante, motivo de finalización de tratamiento adyuvante, hormonoterapia adyuvante.
- Desenlaces: Recurrencia, fecha de recurrencia, tipo de recurrencia, localización de recurrencia a distancia, muerte, fecha de muerte.

	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 25	



6.5 Sitios de investigación: Instituto Nacional de Cancerología.

6.6 Aseguramiento y control de la calidad:


A cada formato y paciente se le asignará un número de consecutivo con el cual se realizará el análisis de los datos para garantizar siempre la privacidad de la información y datos revisados en las historias clínicas. Una vez sea aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, la calidad del dato será garantizada por la oficina de monitoría del Grupo Área de Investigaciones del INC en las fases de pre-estudio, ejecución y cierre.

6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico:


Objetivo A: Para las variables categóricas se hará un análisis descriptivo con estimación de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se calculará las medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviaciones estándar y rangos intercuartílicos).

Objetivos B, D Y F: La diferencia entre grupos respecto a variables categóricas como la frecuencia de respuesta patológica completa, cirugía conservadora, eventos de cardiotoxicidad y neuropatía periférica se evaluará por medio del método Chi cuadrado.


Objetivos C y D: Se estimará la supervivencia libre de evento a 2 años, supervivencia libre de recaída a distancia y supervivencia global por medio del método Kaplan Meier. Se evaluará la diferencia entre los grupos con la prueba Mantel-Cox (Log Rank). Se calculará Hazard Ratio (HR) por medio el modelo de regresión de Cox (Riesgos proporcionales), con significación estadística $\alpha < 0.05$ (dos colas).

	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 25			


Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
Características clínicas			
Edad	Edad en años cumplidos al diagnóstico	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica	1. Mujer 2. Hombre
Estado menopáusico	Estado menopáusico al diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Premenopáusica 2. Postmenopáusica 3. Desconocido
Tipo de aseguramiento	Tipo de aseguramiento en salud al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Contributivo 2. Subsidiado 3. Régimen especial 4. Sin dato
ECOG	Evaluación del estado o condición funcional. Se identificará la escala ECOG consignada en la historia clínica al momento de formular el primer ciclo de quimioterapia	Cualitativa ordinal	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4
Comorbilidades	Corresponde a otras enfermedades no oncológicas. Para opción de selección múltiple	Cualitativa nominal	1. Diabetes Mellitus 2. Hipertensión arterial 3. Enfermedad coronaria 4. Enfermedad renal crónica 5. Enfermedad tromboembólica venosa 6. EPOC 7. Otra 8. Ninguna
Lugar de procedencia	Ciudad donde reside	Cualitativa nominal	1. Bogotá 2. Fuera de Bogotá
Presencia de síndrome hereditario	Presencia de mutación patológica germinal en contexto de síndrome hereditario	Cualitativa nominal	1. No 2. BRCA 1 3. BRCA 2 4. Otro 5. Desconocido
Tamaño tumoral clínico	Tamaño clínico del tumor el día de la formulación de 1er ciclo de quimioterapia según clasificación AJCC 8va edición.	Cualitativa ordinal	TX T0 Tis T1a T1b T1c T2 T3

	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 25			


			T4a T4b T4c T4d
Compromiso nodal	Compromiso nodal clínico registrado el día de la formulación de 1er ciclo de quimioterapia según clasificación AJCC 8va edición.	Cualitativa ordinal	Nx N0 N1 N2a N2b N3a N3b N3c
Estadio clínico de la enfermedad	Grupo de estadio pronóstico registrado el día de la formulación de 1er ciclo de quimioterapia según clasificación AJCC 8va edición.	Cualitativa ordinal	IIA IIB IIIA IIIB IIIC
Características patología inicial			
Histología	Tipo histológico del carcinoma mamario	Cualitativa nominal	1. Ductal (NOS) 2. Lobulillar 3. Medular 4. Mucinoso 5. Papilar 6. Tubular 7. Otro
Estado de receptores de estrógenos	Positividad de receptor de estrógenos por inmunohistoquímica en mas del 1% en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo
Estado de receptores de progesterona	Positividad de receptor de progestágenos por inmunohistoquímica en mas del 1% en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo
Ki67	Porcentaje de Ki67 por inmunohistoquímica en la biopsia	Cuantitativa continua	%Ki67
Invasión LV	Invasión linfovascular reportado en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo 3. No hay dato
Invasión PN	Invasión perineural reportado en la biopsia	Cualitativa nominal	1. Positivo 2. Negativo 3. No hay dato
Características del tratamiento neoadyuvante			
Protocolo de quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia neoadyuvante utilizada	Cualitativa nominal	1. AC-THP 2. TCbHP
Dosis antraciclina	Tipo de esquema de antraciclina utilizado	Cualitativa nominal	1. Dosis convencional 2. Dosis densas

	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 25			


# Ciclos de antraciclina	Número de ciclos de AC utilizados	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
Esquema de taxanos en esquema THP	Tipo de esquema de taxano utilizado en protocolo THP	Cualitativa nominal	1. Paclitaxel semanal 2. Paclitaxel trisemanal 3. Docetaxel trisemanal
# Ciclos de THP	Número de ciclos de THP utilizados	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
# Ciclos de TCbHP	Número de ciclos de TCbHP utilizados en el esquema libre de antraciclina	Cuantitativa discreta	Número de ciclos
Esquema de taxanos en esquema TCbHP	Tipo de esquema de taxano utilizado en protocolo TCHP	Cualitativa nominal	1. Paclitaxel semanal 2. Paclitaxel trisemanal 3. Docetaxel trisemanal
Fecha de inicio de quimioterapia neoadyuvante	Fecha de inicio de quimioterapia neoadyuvante	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Fecha de finalización de quimioterapia neoadyuvante	Fecha de finalización de quimioterapia neoadyuvante	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Toxicidad	Toxicidad asociada a la quimioterapia	Cualitativa nominal	1.Si 2.No
Ajuste de dosis de quimioterapia	Necesidad de ajuste de dosis de quimioterapia en algún momento de la neoadyuvancia por toxicidad	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Necesidad de aplazar quimioterapia por toxicidad en neoadyuvancia	Necesidad de aplazar la quimioterapia en algún momento de la neoadyuvancia por toxicidad	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Motivo de finalización de quimioterapia neoadyuvante	Motivos por el que finalizó la quimioterapia neoadyuvante	Cualitativa nominal	1. Completo tratamiento neoadyuvante 2. Suspensión por toxicidad 3. Progresión clínica durante el tratamiento 4. Problemas administrativos 5. Abandono del paciente 6. Sin dato
Toxicidad cardíaca durante la neoadyuvancia	Descenso de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) >10% de la basal, con o sin síntomas, y/o reducción de FEVI <50%	Cualitativa nominal	1. Si, asintomática 2. Si, sintomática 3. No

	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 25		

Tiempo de descenso de FEVI	Duración de descenso de FEVI en contexto de cardiotoxicidad	Cualitativo ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No aplica 2. 0-3 meses 3. 3-6 meses 4. Mas de 6 meses
Neuropatía sensitiva periférica	Desorden caracterizado por disfunción de nervio sensitivo periférico (según CTCAE versión 5), el mayor grado registrado en la historia clínica durante todo el tratamiento de quimioterapia.	Cualitativo ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Grado 1: asintomático 3. Grado 2: Síntomas moderados que limitan actividades instrumentales. 4. Grado 3: Síntomas que limitan actividades de autocuidado 5. Grado 4: Requiere intervención urgente
Toxicidad hematológica	Descenso de recuento celular que requirió aplazar ciclo de quimioterapia o realizar transfusión de sangre	Cualitativo ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Neutropenia >G2 3. Trombocitopenia >G1 4. Anemia con requerimiento transfusional
Características del tratamiento quirúrgico y adyuvante			
Cirugía	Realización de cirugía con intención curativa	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Tipo de cirugía realizada	Tipo de cirugía realizada	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mastectomía radical modificada 2. Cirugía conservadora de la mama + GC 3. Cirugía conservadora de la mama + VG
Fecha de la cirugía	Fecha de la cirugía de la mama	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Evaluación de la respuesta patológica (RCB)	Clasificación por la escala RCB (Residual Cancer Burden) de presencia o ausencia de enfermedad medible en mama y/o ganglios resecados evaluados por patología	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. RCB 0 (Respuesta patológica completa) 2. RCB I 3. RCB II 4. RCB III
Radioterapia adyuvante	Radioterapia adyuvante recibida	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Quimioterapia adyuvante	Esquema de quimioterapia adyuvante recibido	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No recibe 2. Trastuzumab +/- Hormonoterapia 3. HP +/- Hormonoterapia 4. T-DM1
Número de ciclos de quimioterapia adyuvante	Número de ciclos de quimioterapia adyuvante con terapia anti HER2	Cualitativo ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1-6 ciclos 2. 7-10 ciclos 3. 10-14 ciclos

	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 25			

Toxicidad cardiaca durante la adyuvancia	Descenso de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) >10% de la basal, con o sin síntomas), y/o reducción de FEVI <50%	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si, asintomática 2. Si, sintomática 3. No
Necesidad de aplazar quimioterapia por toxicidad en adyuvancia	Necesidad de aplazar la quimioterapia en algún momento de la adyuvancia por toxicidad	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Motivo de finalización del tratamiento adyuvante	Motivo de finalización del tratamiento adyuvante	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 7. Completo tratamiento con terapia anti HER2 8. Suspensión por toxicidad 9. Recaída durante el tratamiento 10. Problemas administrativos 11. Abandono del paciente 12. Sin dato
Hormonoterapia adyuvante	Tipo de terapia hormonal adyuvante en caso de ser receptores hormonales positivos. (Selección múltiple)	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tamoxifeno 2. Inhibidor de aromatasas 3. Supresión ovárica 4. No recibió
Desenlaces			
Recurrencia	Recurrencia local o sistémica en algún momento del seguimiento	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Fecha de Recurrencia	Fecha de la recurrencia	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
Tipo de recurrencia	Tipo de recurrencia. (Selección múltiple)	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. local 2. regional 3. a distancia
Localización de recurrencia distancia	Localización de recurrencia a distancia. Selección múltiple	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmón 2. Hígado 3. Cutáneo 4. Cerebro 5. Hueso 6. Otro
Muerte	Muerte en algún momento del seguimiento registrado en la historia, llamada a familiar o por registro de certificado de defunción.	Cualitativo nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Fecha de muerte	Fecha de la muerte	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa

	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 25			

Fecha de último contacto	Fecha de último contacto en historia clínica o por llamada	Cuantitativa discreta	dd/mm/aa
--------------------------	--	-----------------------	----------

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los proyectos deben estar ajustados a la normatividad internacional, particularmente a la declaración de Helsinki. De acuerdo con lo estipulado en el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, este proyecto se clasifica como categoría de investigación sin riesgo, teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo, en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos participantes. Dentro de los métodos se consideran revisión de historias clínicas. Según el artículo 16 de la misma resolución, al tratarse de una investigación sin riesgo, el comité de ética podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

Este proyecto encierra importantes implicaciones éticas vinculadas a la privacidad, confidencialidad y seguridad de los datos, en conformidad con la Ley 1581 de 2012 y las "Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos" (CIOMS). Los datos de salud son catalogados como "datos sensibles" dado que reflejan la condición de salud del paciente, requiriendo así un manejo y resguardo especial.

Para garantizar la privacidad de las participantes, en la etapa de recolección de utilizarán como identificador para el cruce de datos el código institucional de identificación de pacientes RA, posterior a tener los datos, estos se cifrarán utilizando un código alfanumérico asignado a cada participante, manteniendo dicho cifrado tanto en reposo como en tránsito, lo que asegurará la pseudonimización de la información

La seguridad de los datos es prioritaria en este estudio. Por lo tanto, se almacenarán en dispositivos locales o en nubes seguras dentro del entorno digital del INC (Microsoft), bajo la supervisión estricta de la Unidad Funcional de Oncología Clínica.


8. PRODUCTOS ESPERADOS DE LA INVESTIGACIÓN

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

Producto esperado	Indicador
Artículo publicado en revista indexada (ISI)	1

8.2 Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional:

Producto esperado	Indicador
Formación de talento humano en el marco del proyecto de investigación.	#1 Trabajo de grado

	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 25			

8.3 Dirigidos a la apropiación social del conocimiento:

Producto esperado	Indicador
Ponencias en eventos científicos	# 1 ponencia

9. IMPACTO ESPERADO DE LA INVESTIGACIÓN


Tipo de Impacto esperado	Descripción	Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)
Científico	Generación de nuevo conocimiento	Corto
Científico	Estudio base para desarrollo de estudios prospectivos institucionales y nacionales	Corto

10. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES EN EL DESARROLLO DEL ESTUDIO


No contar con la información completa de interés en las historias clínicas, pérdida de seguimiento de los pacientes.

11. REFERENCIAS


1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229–63.
2. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2022. Bogotá, D. C. 2023; Available from: www.cancer.gov.co
3. Díaz-Casas SE, Castilla-Tarra JA, Pena-Torres E, Orozco-Ospino M, Mendoza-Diaz S, Nuñez-Lemus M, et al. Pathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy and the Molecular Classification of Locally Advanced Breast Cancer in a Latin American Cohort. *Oncologist.* 2019 Dec 1;24(12):e1360–70.

	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 25	

4. Esteva FJ, Katz E. Tailoring Neoadjuvant Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early Breast Cancer: Recent Advances and Strategies. *JCO Oncol Pract*. 2024 Mar 12;
5. Breast Cancer Trialists E, Group C. Articles Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet* [Internet]. 2012;379:432–44. Available from: www.thelancet.com
6. Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, Perez EA, Puglisi F, Gianni L. Treatment of HER2-positive breast cancer: Current status and future perspectives. Vol. 9, *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2012. p. 16–32.
7. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2024;46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
8. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Nov 1;30(31):3792–9.
9. Advani PP, Ballman K V., Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Feb 20;34(6):581–7.
10. Tallman MS, Gray R, Bennett JM, Variakojis D, Robert N, Wood WC, et al. Leukemogenic Potential of Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. 1995.
11. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. Vol. 14, *n engl j med*. 2011.
12. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten-year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium* [Internet]. 2015 Dec 11 [cited 2024 Jul 21];Abstract S5-04. Available from: <https://ascopost.com/issues/march-10-2016/final-analysis-of-bcirg-006-supports-use-of-nonanthracycline-containing-regimen-in-treatment-of-women-with-early-breast-cancer/>

	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 25	


13. Hurvitz SA, McAndrew NP, Bardia A, Press MF, Pegram M, Crown JP, et al. A careful reassessment of anthracycline use in curable breast cancer. Vol. 7, npj Breast Cancer. Nature Research; 2021.
14. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Dec 1;19(12):1630–40.
15. Quintero Ortiz MA, Ballén DF, Briceño Morales X, Bruges Maya R, Contreras Mejía F, Sánchez Castillo JO, et al. Indicaciones para el uso de pertuzumab en cáncer de mama HER2 positivo no metastásico en los escenarios neoadyuvante y adyuvante. Revisión de la evidencia y abordaje terapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. Revista Colombiana de Cancerología. 2023 Feb 1;27(Supl. 1):16–25.
16. Rashmi Kumar N, Schonfeld R, Gradishar WJ, Lurie RH, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines Version 4.2024 Breast Cancer [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/>
17. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. Annals of Oncology. 2018 Mar 1;29(3):646–53.
18. Reina Sofi H, Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Articles Lancet Oncol [Internet]. 2012;13:25–32. Available from: www.thelancet.com/oncology
19. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Annals of Oncology. 2013 Sep;24(9):2278–84.
20. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur J Cancer. 2018 Jan 1;89:27–35.

	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 25	

21. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval Guidance for Industry [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugsand/or>
22. Dang C, Ewer MS, Delaloge S, Ferrero JM, Colomer R, de la Cruz-Merino L, et al. BERENICE Final Analysis: Cardiac Safety Study of Neoadjuvant Pertuzumab, Trastuzumab, and Chemotherapy Followed by Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in HER2-Positive Early Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 1;14(11).
23. Van Der Voort A, Van Ramshorst MS, Van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Vulink AJ, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy with or without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients with ERBB2 -Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Jul 1;7(7):978–84.
24. Villacampa G, Matikas A, Oliveira M, Prat A, Pascual T, Papakonstantinou A. Landscape of neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023 Sep 1;190.
25. Cuello J, Fidalgo A, Lopez L, Llinas N. Quimioterapia neoadyuvante libre de antraciclina en cáncer de mama Her2 positivo : estudio cuasiexperimental de eficacia y seguridad cardiovascular por puntajes de propensión. *RevColHematolOncol*. 2023;9.
26. de Pinho IS, Luz P, Alves L, Lopes-Brás R, Patel V, Esperança-Martins M, et al. Anthracyclines versus No Anthracyclines in the Neoadjuvant Strategy for HER2+ Breast Cancer: Real-World Evidence. *Clin Drug Investig*. 2023 Sep 1;
27. Lu H, Yan H, Liao S, Deng J, Zhang J, Yao F, et al. Efficacy, cardiotoxicity and factors affecting pathologic complete response of neoadjuvant chemotherapy with anthracycline-containing versus anthracycline-free regimens plus dual HER2 blockade for HER2-positive early-stage breast cancer: a retrospective study. *Transl Cancer Res*. 2023;12(6):1490–502.
28. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014;384(9938):164–72.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES


Tabla 1: Cronograma

	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 25			

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	1	2	8	1	AZ, AA
Fase de Ejecución	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	2	4	8	2	AZ, AA
	Selección de las unidades de análisis	2	4	8	2	AZ, AA
	Procesamiento de muestras biológicas	No aplica				
	Aplicación de encuestas/realización de grupos focales	No aplica				
	<i>Otras actividades</i>					
	<i>Otras actividades</i>					
	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.))	6	8	8	2	AZ, AA, SD
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos-ponencias)	7	9	8	2	AZ, AA, SD
Fase de Cierre	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	8	9	8	1	AZ, AA, SD
	Elaboración y sometimiento del informe final.	7	9	8	2	AZ, AA, SD
	Disposición final de archivos	No aplica				
	Disposición final base de datos	No aplica				
	Disposición final muestras biológicas	No aplica				
	Cierre definitivo del estudio	9	12	10	1	AZ, AA, SD

13. PRESUPUESTO DEL PROYECTO

Corresponde a la descripción del presupuesto, teniendo en cuenta las fuentes de financiación, rubros, descripción del bien o servicio, año de requerimiento, cantidades y valor de la necesidad, los cuales deben ser registrados en el formato: [GSI-P06-F-13 PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO](#)

	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 25			

<<Nombres y Apellidos>>

Firma Digital del Investigador Principal

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

<<Nombres y Apellidos>>

Firma Digital del Gestor de Proyectos

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