



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO:

UTILIDAD DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO COMO FACTOR PRONOSTICO EN
PACIENTES CON CANCER DE RECTO EC III TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE

TESIS QUE PRESENTA:

DR. IRVING LORENZO HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DE LOURDES RAMÍREZ RAMÍREZ

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE COLON Y RECTO

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Ciudad de México 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Odilón Félix Quijano Castro

Jefe de la División de Educación en Salud

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698 felix.quijano@imss.gob.mx

UMAE, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez

Asesor de tesis

Cirujano Oncólogo adscrita al Servicio de Colon y Recto

Segundo piso "P", Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698 malulys@hotmail.com

UMAE, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Irving Lorenzo Hernández

Residente de tercer año de Cirugía Oncológica

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698 wero_12_17@hotmail.com

UMAE, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Número de registro: R-2015-3602-12



Dirección de Prestaciones Médicas
 Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
 Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
 HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 24/03/2015

DRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Utilidad del Antígeno Carcinoembrionario como Factor Pronóstico en Pacientes con Cáncer de Recto EC IIII Tratados con Quimiorradioterapia Neoadyuvante

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3602-12

ATENTAMENTE


DR. (A.) PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

SOLICITUD DE ENMIENDA

Protocolo: UTILIDAD DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO EC III TRATADOS CON QUIMOTERAPIA NEOADYUVANTE

Folio: F-2015-3602-9

Registro: R-2015-3602-12

Modificaciones.

1.-Se agrega residente para continuar el estudio y ampliar fechas para obtener mayor cantidad de pacientes.

Residente que se agrega: Dr. Irving Lorenzo Hernández R6CO

2.- FECHAS:

El protocolo contemplaba las fechas de 1998 a 2010

Fechas contempladas actuales de enero 2013 a diciembre 2017

3. Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	MARZO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPTIEMBRE 2021	OCTUBRE 2021
ENMIENDA DEL PROTOCOLO	XXXXXX				
RECOLECCIÓN DE DATOS		XXXXXX			
CAPTURA DE DATOS			XXXXX		
ANALISIS DE DATOS				XXXXX	
REPORTE DE DATOS					XXXXXXXX

Dra. María de Lourdes Ramirez Ramirez



Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 47 CI 09 018 067 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, S.S. SUR

FECHA 20/08/2021

MTRA. MARIA DE LOURDES RAMIREZ RAMIREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **Utilidad del Antígeno Carcinoembrionario como Factor Pronóstico en Pacientes con Cáncer de Recto EC III Tratados con Quimioradioterapia Neoadyuvante** y con número de registro institucional: **R-2015-3602-12** y que consiste en:

Cambio de alumnos

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE


DR.(A). RAFAEL MORANO GUZMAN
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No. 3602

Imprimir

IMSS

MEXICAN GOVERNMENT

1.- DATOS DEL ALUMNO

Dr. Irving Lorenzo Hernández

Residente de tercer año de Cirugía Oncológica

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698 wero_12_17@hotmail.com

UMAЕ, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

2.- DATOS DEL ASESOR

Dra. María de Lourdes Ramírez Ramírez

Cirujano Oncólogo adscrita al Servicio de Colon y Recto

Segundo piso "P", Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores cp 06725.

México D.F. Tel. 56276900 ext. 22698 malulys@hotmail.com

UMAЕ, Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

3.- DATOS DE LA TESIS

TITULO: UTILIDAD DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO EC III TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

NUMERO DE REGISTRO: R-2015-3602-12

INDICE

1.- RESUMEN.....	8
2.- INTRODUCCIÓN.....	9
3.- JUSTIFICACIÓN.....	17
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
5.- OBJETIVOS.....	19
6.- HIPOTESIS.....	19
7.- MATERIAL Y METODOS.....	20
8.- ASPECTOS ETICOS.....	24
9.- RECURSOS FINANCIEROS.....	24
10.- RESULTADOS.....	25
11.- DISCUSIÓN.....	32
12.- CONCLUSIONES.....	35
13.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADE.....	36
14.- BIBLIOGRAFIA.....	37
15.- ANEXOS.....	40

RESUMEN:

Título: Utilidad del antígeno carcinoembrionario como factor pronóstico en pacientes con cáncer de recto EC III tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante

Objetivo: Establecer si existe una relación entre la razón de reducción del valor de antígeno carcinoembrionario en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado tercio medio/inferior tratados con quimiorradioterapia/radioterapia neoadyuvante seguido de escisión mesorectal total con o sin adyuvancia y la presencia de recurrencia local o a distancia.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio: observacional, retrospectivo, analítico en pacientes adultos mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico histológico de adenocarcinoma rectal tercio medio e inferior etapificados como t3-t4 o cualquier T N(+) por ultrasonido endorectal, resonancia magnética o tomografía computarizada tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante en el servicio de colon y recto; los cuales fueron sometidos a procedimiento quirúrgico radical con intento de cura. El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico para ciencias sociales (SPSS). Los factores asociados a recurrencia se analizarán con el análisis de regresión de Cox. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años con el método de Kaplan-Meier y la comparación con la prueba de log-rank.

Resultados: Se estudiaron a 131 pacientes, con una media de 56 años, con un porcentaje mayor (55%) correspondientes al género masculino, la media del ACE previo al tratamiento fue de 6.3, y posterior al mismo de 2.1, con una media del tamaño tumoral de 6, se vio más afectado el tercio medio con un total de 72 pacientes, la etapa patológica mayormente encontrada fue la EC IIIB con 66 pacientes.

Conclusiones:

La concentración sérica elevada de ACE previo al inicio de tratamiento se ha relacionado con una tasa de recurrencia mayor en pacientes con cáncer de recto EC III. Por lo tanto, el ACE es un predictor de sobrevida significativo en pacientes con cáncer rectal EC III. ACE >5 incrementa la posibilidad de recurrencia.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer colorectal representa, a nivel mundial, la tercera causa más común de cáncer en hombres (746,000 casos, 10% del total) y la segunda en mujeres (614,000 casos, 9.2% del total). El 55% se presenta en países desarrollados. En cuanto a la incidencia, existe una variación geográfica importante alrededor del mundo. Las mayores tasas de incidencia se reportan en Australia y Nueva Zelanda (44.8 casos por 100,000 habitantes en hombres y 32.2 casos por 100,000 habitantes en mujeres); y las menores en África Occidental (4.5 casos por 100,000 habitantes en hombres y 3.8 casos por 100,000 habitantes en mujeres). En general, en una zona de alta incidencia, una persona tiene hasta un 5% de riesgo de desarrollar cáncer colorectal durante toda su vida. La mortalidad es baja (694,000 muertes, 8.5% del total) con más muertes (52%) reportadas en los países menos desarrollados, lo cual refleja la menor tasa de supervivencia en estas regiones. Las mayores tasas de mortalidad se reportan en Europa Occidental y Central (20.3 casos por 100,000 habitantes en hombres, 11.7 casos por 100,000 habitantes en mujeres) y las menores en África Oriental (3.5 casos por 100,000 habitantes en hombres y 3.0 casos por 100,000 habitantes en mujeres). En México, en el 2012 se registraron 8,651 casos de cáncer colorectal, con una incidencia de un 5.8%; ocupando el cuarto lugar en frecuencia en el país. El cáncer colorectal fue el responsable de 4,294 muertes, con una mortalidad del 6%.¹ Dentro del cáncer colorectal, el cáncer rectal representa un 30% de los casos.^{2,3}

El cáncer rectal se define como una lesión localizada dentro de los primeros 12 cm del margen anal.⁴ Los factores de riesgo conocidos para esta enfermedad son: edad, raza, sexo, hábito alimenticio, tabaquismo, etilismo, antecedente de pólipos intestinales o cáncer, obesidad, diabetes, y antecedente familiar de cáncer colorectal.⁵ Se considera una patología heterogénea, con presentaciones que van desde: enfermedad localizada, con tumores móviles que invaden la pared rectal; enfermedad localmente avanzada (T3-4, o ganglios positivos) o enfermedad metastásica.⁶

Históricamente, los resultados de la cirugía del cáncer rectal no han sido favorables, con una tasa de recurrencia local del 25% contra 5% en la cirugía de colon; y una supervivencia a 5 años del 30% contra 50%, respectivamente.⁷ La ausencia de serosa, la proximidad a órganos pélvicos y la limitación espacial de la pelvis ósea son los factores más importantes para la alta tasa de recurrencia local tras un tratamiento quirúrgico adecuado.^{8,9}

En las últimas tres décadas, los resultados oncológicos en pacientes con cáncer rectal han mejorado sustancialmente etapa por etapa, probablemente atribuible a la implementación de la terapia multimodal.¹⁰ Dos hechos importantes revolucionaron el manejo del cáncer rectal.⁷ El primero, el empleo de la técnica de escisión mesorectal total; y el segundo, el uso de radioterapia adyuvante o neoadyuvante como parte del tratamiento local.¹¹

En 1982, Heald aplicó un principio quirúrgico fundamental en la resección rectal, “el respeto a los planos tisulares naturales”, mediante el establecimiento de la fascia mesorectal como el plano correcto de disección.⁹ La escisión mesorectal total reemplazó la disección roma del recto y el tejido perirectal con una disección cortante de la fascia mesorectal; no solo removiendo el tumor primario,

sino el drenaje linfático regional también.⁶ La fascia mesorectal es el margen de resección con mayor impacto en el resultado oncológico.¹² Un margen radial circunferencial positivo o una ruptura en la fascia mesorectal se asocia a peor pronóstico en términos de recurrencia local y periodo libre de enfermedad.⁹ La implementación de esta técnica ha resultado en tasas de recurrencia local de un 4-9%, comparada con tasas de 32-35% obtenidas con la cirugía convencional.¹⁰ La pieza quirúrgica, permite al patólogo evaluar macroscópicamente la calidad de la cirugía al mismo tiempo que mejora la estadificación del tumor primario.^{8,11} El adiestramiento de cirujanos y la implementación de la escisión mesorectal total, han demostrado una reducción en la tasa de estomas permanentes, una disminución en la recurrencia local y un aumento en la sobrevida global.¹³

Aun cuando la cirugía es el tratamiento principal en el cáncer rectal, la alta tasa de recurrencia local llevó a explorar el efecto de la quimioradioterapia como tratamiento adyuvante.⁸ El valor de la quimioradioterapia para el cáncer rectal localmente avanzado fue reconocido en base a ensayos conducidos en los 80's. Estos ensayos demostraban que la quimioradioterapia postoperatoria con 5-fluoracilo, utilizado como radiosensibilizador, disminuían la tasa de recurrencia local.¹⁴ Las ventajas del tratamiento adyuvante incluían la habilidad de tratar selectivamente a pacientes de alto riesgo para falla local en base a la etapa patológica, disminuyendo así el sobretratamiento de cierto grupo de pacientes. Estudios evaluando el rol de la radioterapia adyuvante, como el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) R-01, encontraron una disminución en la recurrencia local sin una mejoría significativa en el periodo libre de enfermedad o supervivencia global, comparados con pacientes que recibieron solamente tratamiento quirúrgico. Otros estudios como el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175, North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) 79.47.51 y el NSABP R0-2 fueron la base para que en 1990 el National Institute of Health recomendara la quimioradioterapia adyuvante como el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer rectal etapa II o III.^{6,8,15,16}

Uno de los primeros estudios de neoadyuvancia fue el realizado en Suiza, donde pacientes con cáncer de recto localmente avanzado fueron sometidos a cirugía radical con o sin radioterapia preoperatoria (500 cGy, 5 en una semana). En este estudio, se vio una mejoría en la recurrencia local y en la supervivencia global en los pacientes sometidos a radioterapia preoperatoria.^{8,17} Siguiendo el estudio sueco, los holandeses, publicaron un estudio aleatorizado en el que agregaban radioterapia neoadyuvante a la escisión mesorectal total. La recurrencia local disminuyó significativamente en el grupo con radioterapia preoperatoria (2 vs 8%) a dos años. La radioterapia neoadyuvante se asocia a un aumento en la supervivencia libre de enfermedad a 10 años, sin impactar en la supervivencia global.^{8,15,18}

Sauer y colaboradores, en el German Rectal Cancer Study fueron los primeros en comparar en un estudio prospectivo aleatorizado el uso de quimioradioterapia preoperatoria contra quimioradioterapia postoperatoria. Los beneficios de la quimioradioterapia preoperatoria en este estudio fueron una disminución en la recurrencia local de un 13% a un 6%, disminución en la toxicidad a largo plazo, y un aumento en la tasa de cirugía preservadora de esfínter de un 19% a un 39%. Este estudio fue la base para el uso de quimioradioterapia neoadyuvante, como estándar de tratamiento en el cáncer rectal localmente avanzado.^{6,8,15,19}

Se postularon diversas ventajas del tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia como: la disminución de la recurrencia local, la “esterilización” de los canales linfáticos del mesorecto; la reducción de la carga tumoral, lo cual incrementa la resecabilidad y la preservación de esfínter en tumores localmente avanzados; la disminución del estadio clínico, incluyendo un mayor porcentaje de respuesta completa; la exclusión del intestino delgado y de la anastomosis del campo de radiación; la disminución de la toxicidad aguda; la mejor oxigenación de los tejidos, aumentando la sensibilidad a la radiación; y un mayor apego al tratamiento por parte del paciente.^{6,9,13,20,21} La desventaja principal, es el riesgo de sobretratamiento debido a la inexactitud de la etapificación clínica y la pérdida de información pronóstica referente al compromiso ganglionar.^{6,9}

La NCCTG, GITSG y NSABP realizaron diversos estudios para apoyar el uso de quimioterapia concomitante en el tratamiento neoadyuvante del cáncer rectal. En los grupos de quimioradioterapia la tasa de recurrencia local disminuyó en un 46% y la tasa de supervivencia aumentó en un 29% en comparación con los grupos con radioterapia solamente.⁷ Un estudio del EORTC concluye que la adición de quimioterapia a base de 5-fluoracilo y leucovorin a la radioterapia preoperatoria aumenta el control local. Actualmente este esquema es el esquema óptimo para el manejo neoadyuvante de los pacientes con cáncer rectal. Se ha confirmado la no inferioridad del capecitabine, un derivado oral del 5-fluoracilo. Múltiples investigaciones han incorporado agentes radiosensibilizantes al 5-fluoracilo; y aún cuando medicamentos como irinotecan, oxaliplatino, bevacizumab e inhibidores de EGFR han impactado en la supervivencia de la enfermedad metastásica, ninguno ha demostrado beneficio como tratamiento neoadyuvante.¹⁰ La adición de estos agentes al tratamiento neoadyuvante no está justificada.¹⁶

La mayor parte de las muertes por cáncer rectal, son debido a enfermedad metastásica diseminada, por ende, el tratamiento sistémico adyuvante es de vital importancia.¹⁴ Los motivos de debate en cuanto a este tema son: el beneficio global de la quimioterapia adyuvante; el subgrupo de pacientes que podrían estar exentos o podrían necesitar tratamiento intensivo; y el rol del tratamiento combinado versus el tratamiento monodroga con fluoropirimidinas. En efecto, no hay ensayos aleatorizados en los cuales se demuestre que la quimioterapia adyuvante tras radioterapia/quimioradioterapia neoadyuvante mejora la sobrevida global o el periodo libre de enfermedad. Algunos estudios retrospectivos han investigado el beneficio de la quimioterapia adyuvante de acuerdo con la etapa patológica (ypTNM). El estudio del EORTC 22921 sugiere que solamente pacientes con ypT0-T2 se beneficiarían de un tratamiento adyuvante. De una manera similar Janjan y colaboradores, encontraron que los pacientes refractarios a 5-fluoracilo preoperatorio que recibieron adyuvancia con 5-fluoracilo, presentaron una alta tasa de enfermedad a distancia. El estatus ganglionar es un fuerte factor pronóstico para supervivencia global y periodo libre de enfermedad. Hay algunos estudios que han reportado mayor supervivencia global y periodo libre de enfermedad en pacientes con ypN0, por lo que no se recomienda la adyuvancia en este grupo de pacientes. Fietkau y colaboradores, encontraron que pacientes con ypN(+), aún con quimioterapia adyuvante, tienen un periodo libre de enfermedad pobre, y concluyeron que en estos pacientes se debe intensificar el tratamiento adyuvante. Estas consideraciones introducen el concepto de quimioterapia adyuvante adaptada al riesgo, la cual se basa en las características patológicas pronósticas de la enfermedad.²

El riesgo de recurrencia local también se correlaciona con la etapa patológica observada después de la quimiorradiación. El factor pronóstico más fuerte para recurrencia local fue ypT0 (0% recurrencia local) y ypT1 (2%), mientras ypT2 se asocia con una recurrencia de un 6-20%. Pacientes con ypT2 catalogados como “bajo riesgo” (sin invasión linfovascular G1-2) tienen un comportamiento clínico diferente a pacientes con “alto riesgo” (G3 con/sin invasión linfovascular). Los pacientes con ypT3 mostraron un riesgo de falla local de 42%.¹⁵

Se han reportado tasas de respuesta patológica completa de hasta un 30%. Un meta-análisis reciente de la literatura ha demostrado que los resultados oncológicos son mejores en pacientes con respuesta patológica completa en términos de recurrencia local, metástasis, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia a 5 años comparado con los no respondedores.¹⁵ La quimiorradioterapia neoadyuvante en el ensayo alemán demostró el valor pronóstico de la respuesta tumoral.¹² Los pacientes con respuesta patológica completa presentaron una sobrevida libre de enfermedad a 5 años de 86%; los pacientes con un 25 a 75% de regresión tumoral, de 75%; y los pacientes con menos de 25% de regresión tumoral, de 63%.^{7,12} Se ha cuestionado si en este selecto grupo de pacientes con respuesta patológica completa, pudiera omitirse el tratamiento quirúrgico.⁶ La escisión mesorectal total se asocia a mortalidad y morbilidad postoperatoria, disfunción sexual y urinaria, y complicaciones relacionadas al estoma.¹⁵ En Brasil, Habr-Gama y colaboradores, compararon el tratamiento quirúrgico contra la observación activa en pacientes con respuesta clínica completa, tras quimiorradioterapia con 5-fluoracilo y leucovorin. Observaron respuesta completa en 27% de los pacientes; una tasa de recurrencia local de 4.3% y una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 92% en pacientes que permanecieron en vigilancia.^{12,22} Su abordaje “observar y esperar” se ha utilizado con buenos resultados a largo plazo.⁶ Sin embargo este abordaje sigue siendo controversial con preocupaciones derivadas de la inexactitud de la etapificación clínica con métodos de imagen y exploración física tras la quimiorradioterapia. Se han reportado respuestas patológicas completas, asociadas a respuestas clínicas parciales y anomalías en la mucosa residual en 54% de los casos.⁷ En la actualidad, todos los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante para el cáncer rectal deben ser tratados con una resección rectal, aún cuando una respuesta patológica completa sea lograda.¹⁵

Con base a esto, las guías para la práctica clínica en cáncer rectal de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) incluyeron la radioterapia neoadyuvante concomitante con infusión de 5-fluoracilo seguida de escisión mesorectal total y quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer rectal etapa clínica II/III independientemente del resultado patológico de la cirugía.^{2,7,16}

El 30% de los pacientes aún después de tratamiento con intento curativo desarrollan enfermedad recurrente. La supervivencia global a cinco años en pacientes con enfermedad recurrente es menor del 7% con una expectativa de vida media de 7 meses. Por lo tanto, es necesario mejorar la estrategia terapéutica en estos pacientes. Se considera de suma importancia determinar factores que predigan la respuesta patológica del tumor, y mediante los cuales se pueda sugerir un manejo que se adapte al pronóstico individual de cada paciente.²⁰ La variabilidad del efecto de la radioterapia puede ser atribuida a las propiedades biológicas del tumor.²³ Estudios previos han sugerido que estos factores clínicos como el volumen tumoral, el antígeno carcinoembrionario (ACE) inicial, la distancia del margen anal, y el intervalo de tratamiento entre la

radiación y la resección quirúrgica se correlacionan significativamente con la respuesta clínica.²⁰ Se han estudiado también marcadores moleculares en tejido pre-radioterapia que se asocian a proliferación tumoral (ki67, EGFR), apoptosis (p53, p21) o angiogénesis (VEGF) con la intención de predecir respuesta al tratamiento y pronóstico, sin embargo los resultados no han sido consistentes obstaculizando la aplicación clínica.^{23,24} En el futuro, las decisiones terapéuticas deben basarse en datos precisos tomando en cuenta el riesgo individual de recurrencia, obtenido preferentemente mediante métodos no invasivos o laboratorio diagnóstico de rutina.²⁵

Aún cuando se han descrito varios marcadores pronósticos potenciales, moleculares y bioquímicos, para cáncer rectal, como la ploidía de DNA, la expresión de k-ras, los niveles de Ca 19-9 y p53, la pérdida de heterocigidad 18q, los niveles de timidina sintetasa y dihidropirimidina deshidrogenasa, la proteína DCC, inestabilidad microsatelital y los microarreglos de RNA; la utilidad clínica de estos marcadores se encuentra comprometida debido a que los métodos de detección son costosos, complicados, no automatizados y con rangos de referencia no estandarizados.^{26,27,28} A la fecha, el antígeno carcinoembrionario sigue siendo el único biomarcador sérico recomendado en cáncer colorectal.²⁹

El antígeno carcinoembrionario, es una glicoproteína oncofetal, descubierto en 1965 por Phil Gold y Samuel O. Freedman. Se encuentra presente en el tejido intestinal embrionario y en neoplasias epiteliales, como cáncer broncogénico, cáncer de ovario mucinoso y neoplasias gastrointestinales, especialmente las de origen colorectal.⁵ Se han atribuido varias funciones al antígeno carcinoembrionario: su participación en la adhesión celular, inhibición de la apoptosis y transformación celular de protooncogenes como Bcl-2 y c-Myc.^{25,30} En 1978, Wanebo y colaboradores, identificaron su valor pronóstico como marcador tumoral en cáncer colorectal.³ El ACE también se encuentra elevado en fumadores, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, insuficiencia renal o hepática y en pacientes de edad avanzada.^{25,30}

Desde su descubrimiento, el antígeno carcinoembrionario ha sido el marcador tumoral más utilizado en cáncer colorectal.^{20,21,26,29} La determinación de rutina de antígeno carcinoembrionario es un procedimiento fácil, estandarizado, barato y disponible.²⁵ El valor diagnóstico del antígeno carcinoembrionario es pobre debido a la alta tasa de falsos positivos; como parte de la detección temprana de cáncer debe ser complementado con estudios con mayor especificidad.⁵

La producción y excreción de ACE por las células tumorales se ha descrito como una relación lineal entre el número de células y el ACE sérico, por lo que los niveles de ACE pueden definir el volumen tumoral. Los niveles de ACE se encuentran elevados en pacientes con gran carga tumoral o metástasis a distancia.³⁰ Un valor preoperatorio elevado de ACE se asocia a mayor riesgo de recurrencia y a un pronóstico pobre; una reducción del ACE preoperatorio tras la cirugía radical se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.²⁶ Tras la cirugía curativa del cáncer rectal, los niveles de ACE se normalizan dentro de las primeras 4 a 6 semanas del procedimiento.³¹ Los valores preoperatorios de ACE que no normalizan indican la presencia de enfermedad persistente o enfermedad metastásica oculta y la necesidad de una evaluación minuciosa.³² La mayor parte de las guías, incluyendo las guías del NCCN y de la American Society of Clinical Oncology, recomiendan la medición del ACE postoperatorio cada 3 a 6 meses como parte de la detección temprana de recurrencia o para valorar la respuesta a la quimioterapia en pacientes

con enfermedad metastásica.²⁰ Esta recomendación deriva de la disponibilidad de tratamiento para pacientes con enfermedad recurrente, en los cuales la detección temprana de enfermedad asintomática podría traducirse en una mayor probabilidad de rescate exitoso.³¹ Una intervención quirúrgica oportuna en pacientes con enfermedad recurrente detectada por la elevación de ACE proporciona una ventaja en la supervivencia en el 30% de los casos.³⁰ La elevación progresiva del antígeno carcinoembrionario puede indicar recurrencia tumoral uno a tres años antes de manifestarse evidencia clínica de la metástasis.²⁵ La medición de ACE como parte del seguimiento tras resección curativa tiene una sensibilidad de un 60-95%. Esto varía dependiendo del valor de corte utilizado, el cual se ha reportado en diferentes estudios desde 3 hasta 15 ng/ml. En el metaanálisis elaborado por Tan y colaboradores, se evaluó la precisión diagnóstica del ACE postoperatorio en la detección de recurrencia local o a distancia. El valor de corte óptimo para maximizar el rango diagnóstico encontrado fue de 2.2 ng/ml con una sensibilidad y especificidad de 0.84.³⁰ El ACE ha demostrado ser la herramienta más rentable para detectar metástasis asintomáticas potencialmente resecables.²⁵

Los niveles elevados de ACE preoperatorio; al igual que la etapa clínica, tipo de cirugía, tipo histológico e invasión linfovascular; se han asociado a un incremento en el riesgo de recurrencia local y sistémica y a menor sobrevida global.^{3,23,24,26} Weissenberger y colaboradores encontraron una menor supervivencia global a 5 años (62.4 vs 73.5%) y menor control local (32% vs 55%) en pacientes que mostraban ACE preoperatorio elevado comparado con pacientes con valores de ACE normal.²⁵ En un estudio por Behbehani y colaboradores, los pacientes con niveles de ACE preoperatorio elevado tienen una supervivencia a 2 años de 23% mientras que los pacientes con ACE normal 71%.³³ En un estudio multivariado, Lee y colaboradores identificaron una tendencia del ACE como factor pronóstico independiente para supervivencia libre de enfermedad.³⁴ Resultados similares fueron descritos por Myerson y colaboradores.³⁵ Hotta y colaboradores, demostraron el valor pronóstico de la razón de ACE sérico post/preoperatorio en pacientes con cáncer rectal EC III. Una razón mayor a 1 representaba un factor predictor independiente de mal pronóstico con respecto a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.³⁶ Song y colaboradores, encontraron que un nivel de ACE postoperatorio menor de 2.5 ng/ml se asocia a mayor periodo libre de enfermedad. En los pacientes con ACE postoperatorio menor de 2.5 ng/ml, un ACE preoperatorio elevado no se asocia a un peor pronóstico.³¹

La mayor parte de la literatura publicada en cuanto a los niveles de ACE postoperatorio se enfocan en su habilidad para detectar recurrencia tras el procedimiento quirúrgico curativo. El nivel de ACE como marcador de respuesta al tratamiento fue reportado por primera vez en el escenario del cáncer colorectal metastásico. Wang y colaboradores encontraron que una disminución del 50% del nivel de ACE en pacientes con quimioterapia identifica a los pacientes respondedores de aquellos con progresión de la enfermedad.³¹

Estudios recientes han investigado el nivel de antígeno carcinoembrionario como predictor de respuesta a la quimioradioterapia en pacientes con cáncer rectal no metastásico. La mayor parte de ellos utiliza 5 ng/ml como valor de corte.^{20,26,31} Pérez y colaboradores reportaron que un valor de ACE menor de 5 ng/ml posterior a la quimioradioterapia se asocia a mejor respuesta patológica y supervivencia libre de enfermedad.³⁷

Huang y colaboradores encontraron una supervivencia libre de enfermedad a cinco años similar entre pacientes con ACE pre-QRT elevado (+ 5 ng/ml) y normal (- 5 ng/ml) (71.8% vs 63.5%, P=0.149), sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente menor en pacientes con ACE post-QRT elevado (52% vs 71.8% P=0.029). De acuerdo con estos resultados, se sugiere que el valor de ACE posterior a la quimioradioterapia tiene mayor valor como factor pronóstico para supervivencia libre de enfermedad que el ACE previo al tratamiento. Se encontró también que pacientes con niveles altos de ACE posterior a la neoadyuvancia tienen mayor riesgo de enfermedad metastásica hepática. El 25% de los pacientes con ACE post-QRT elevado desarrollaron metástasis hepáticas, comparado con 7.3% de los pacientes con ACE normal.²⁰

El nivel de ACE pre-QRT es un predictor de respuesta patológica parcial y completa. Mientras el nivel de ACE pre-QRT se eleva, las tasas de respuesta disminuyen. En un estudio reciente, para valores pre-QRT de ACE de -3 ng/ml, 3-6 ng/ml, 6-9 ng/ml y + 9 ng/ml, las tasas de respuesta fueron de 36%, 24%, 16% y 8% respectivamente.^{28,38} Otro estudio, por Moreno García y colaboradores, sugiere que el ACE pre-QRT mayor de 2.5 ng/ml se asocia a menor periodo libre de enfermedad (74% vs 53%), menor respuesta patológica completa (21% vs 9%) y mayor tasa de recurrencia (24% vs 44%).³⁹ Yang y colaboradores encontraron que no solo el ACE pre-QRT tiene valor pronóstico, la normalización de estos valores y la razón de ACE también predice la respuesta tumoral y puede ser de utilidad en el tratamiento individualizado para cáncer rectal con ACE pre-tratamiento elevado.²⁸

La idea de reducción en la razón del ACE pre y post-QRT no había sido mencionada hasta el estudio de Kim.²⁸ Kim y colaboradores reportaron resultados similares, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue menor en pacientes con ACE pre-QRT mayor de 6 ng/ml y una reducción del 70% o más del ACE post-QRT.²⁶

La reducción del ACE juega un papel importante en la regresión tumoral y la respuesta clínica de pacientes post-QRT con valores pre-QRT de ACE elevados. Se requiere de más estudios multicéntricos para determinar la factibilidad de desarrollar criterios de respuesta basados en la reducción del antígeno carcinoembrionario.²⁰ El cambio en los niveles de ACE pre y post-QRT es más notorio en pacientes con ACE pre-QRT mayor de 6 ng/ml, de acuerdo a esto un ACE post-QRT o una proporción de ACE baja pueden representar una disminución en la carga tumoral tras la QRT e incluso podrían predecir una respuesta patológica completa. Sin poder concluir que el tratamiento quirúrgico podría ser omitido en estos pacientes, se puede decir que en pacientes con ACE pre-QRT elevado y una buena respuesta clínica, la normalización del ACE post-QRT juega un papel importante en la regresión tumoral. En casos como estos podría adoptarse tratamientos quirúrgicos conservadores, preservando el esfínter sin comprometer el control local. Los pacientes con elevación de ACE post-QRT persistente representarían un subgrupo con respuesta pobre y menor supervivencia libre de enfermedad.²⁸

Por lo tanto, la respuesta del ACE a la terapia multimodal pueda ser utilizada como herramienta pronóstica. Pacientes con ACE postoperatorio mayor de 2.5 ng/ml tienen más probabilidad de recurrencia, y podrían beneficiarse de una vigilancia más estrecha. Para pacientes con ACE pre-tratamiento menor de 5 ng/ml el ACE postoperatorio puede no ser útil debido a que es poco común que pacientes con ACE pre-tratamiento bajo lleguen eventualmente a presentar elevaciones post-tratamiento que indiquen recurrencia. El nivel de ACE post-tratamiento pudiera

estratificar pacientes para modificar e individualizar el tratamiento adyuvante. Por ejemplo, pacientes con niveles de ACE post-tratamiento mayores de 2.5 ng/ml pudieran presentar mayor beneficio con un esquema intensificado de quimioterapia adyuvante. Por otro lado, en pacientes con ACE post-tratamiento menores de 2.5 ng/ml, la quimioterapia adyuvante pudiera no mejorar el periodo libre de enfermedad, especialmente en aquellos pacientes de edad avanzada o en pacientes con enfermedad T3N0.³¹

JUSTIFICACIÓN:

El cáncer colorectal es la tercera neoplasia más frecuente en el mundo. En una zona de alta incidencia, una persona tiene un 5% de riesgo de desarrollar cáncer colorectal durante toda su vida. En México el cáncer colorectal ocupa el cuarto lugar en frecuencia, con una incidencia de un 5.8% y una mortalidad del 6%. El tratamiento del cáncer rectal ha evolucionado durante las últimas décadas gracias a un mayor entendimiento de la biología tumoral y a los avances en el campo de la etapificación preoperatoria, manejo médico y técnicas quirúrgicas. En cáncer rectal localmente avanzado, pacientes con cT3-T4 o ganglio positivo, el tratamiento multimodal con quimioradioterapia neoadyuvante basada en 5-fluoracilo seguido de escisión mesorectal total es el estándar de manejo. Aún a pesar de la quimioradioterapia neoadyuvante y la cirugía radical, aproximadamente el 40% de los pacientes fallecerá de recurrencia local y/o metástasis a distancia. El riesgo para metástasis a distancia permanece aproximadamente en un 30%. Aún cuando la etapa patológica tumor-ganglio-metástasis provee la mejor información pronóstica en pacientes con cáncer rectal, el pronóstico de pacientes con la misma etapa clínica de tumor varía ampliamente, especialmente en pacientes con etapa II o III. El solo uso de la etapa clínica para predecir pronóstico y determinar estrategias terapéuticas es insuficiente. La predicción de la respuesta tumoral antes de la quimioradioterapia preoperatoria puede resultar en un tratamiento personalizado con respecto a la selección de pacientes y planes de tratamiento postoperatorio. Hay una necesidad de identificar marcadores pronósticos confiables, baratos y disponibles para la estratificación de riesgo. Este enfoque no solo evita que pacientes reciban un tratamiento inefectivo, sino ayuda a identificar subgrupos de pacientes candidatos a nuevos enfoques terapéuticos.

En este estudio, se investiga el potencial del valor de antígeno carcinoembrionario como factor predictivo de respuesta y su impacto en la supervivencia libre de enfermedad y global tras el tratamiento multimodal en pacientes con adenocarcinoma rectal EC III tratados en el servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología CMN SXXI. El individualizar las estrategias terapéuticas probablemente logre el balance óptimo entre el sub y sobretratamiento y dirija la atención a la heterogeneidad tanto de la biología molecular como de la presentación de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el cáncer rectal localmente avanzado requiere de un tratamiento multimodal. La etapa clínica uno de los principales factores pronósticos para recurrencia y sobrevida. Sin embargo, este indicador es imperfecto, ya que permite una gran heterogeneidad en cuanto a resultados oncológicos en pacientes situados dentro de la misma etapa clínica. La supervivencia global a cinco años puede variar entre 74% en pacientes con etapa clínica IIIA, 45% en pacientes con etapa clínica IIIB y 33% en pacientes con etapa clínica IIIC. Esta diferencia en supervivencia y recurrencia de la enfermedad justifica la búsqueda de factores pronósticos que puedan identificar subgrupos de pacientes en los cuales las decisiones terapéuticas se basen en riesgos individualizados.

Se ha investigado el papel de varios marcadores tumorales con valor pronóstico en el tratamiento del cáncer rectal, sin llegar a obtener resultados consistentes. El antígeno carcinoembrionario, una proteína oncofetal, se utiliza ampliamente como marcador tumoral en cáncer colorectal. La medición del antígeno carcinoembrionario es un proceso fácil, estandarizado, barato y accesible. Ha sido estudiado como factor pronóstico en pacientes tratados con quimioradioterapia preoperatoria con resultados prometedores. Pérez y colaboradores encontraron que un valor de antígeno carcinoembrionario menor de 5 ng/ml posterior a quimioradioterapia preoperatoria es un factor pronóstico favorable y puede ser útil en identificar pacientes candidatos a estrategias de tratamiento alternas.

Por esta razón surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad del antígeno carcinoembrionario como factor pronóstico en pacientes con cáncer de recto EC III tratados con quimioradioterapia neoadyuvante?

OBJETIVO GENERAL:

Establecer si existe una relación entre la razón de reducción del valor de antígeno carcinoembrionario en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado tercio medio/inferior tratados con quimiorradioterapia/radioterapia neoadyuvante seguido de escisión mesorectal total con o sin adyuvancia y la presencia de recurrencia local o a distancia.

Objetivos específicos:

- 1.- Describir la relación de los valores previos y posteriores al tratamiento neoadyuvante en pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado tercio medio e inferior.
- 2.- Describir la relación de la normalización del antígeno carcinoembrionario con recurrencia local y a distancia en pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado tercio medio e inferior tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante.
- 3.- Describir el porcentaje de recurrencia local y a distancia en pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado tercio medio e inferior tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante.
- 4.- Determinar la relación entre la sobrevida global y el valor de antígeno carcinoembrionario en pacientes con adenocarcinoma rectal localmente avanzado tercio medio e inferior tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante.

HIPÓTESIS GENERAL

El nivel de antígeno carcinoembrionario es un marcador molecular predictor de respuesta a tratamiento y resultado clínico en los pacientes con cáncer rectal localmente avanzado de tercio medio e inferior tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de escisión mesorectal total.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, en el periodo de enero 2013-diciembre 2017 el objetivo fue establecer si existe una relación entre la razón de reducción del valor de antígeno carcinoembrionario en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado tercio medio/inferior tratados con quimioradioterapia/radioterapia neoadyuvante seguido de escisión mesorectal total con o sin adyuvancia y la presencia de recurrencia local o a distancia. Los factores asociados a recurrencia se analizaron con el análisis de regresión de Cox. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años con el método de Kaplan-Meier y la comparación con la prueba de log-rank.

Se realizaron pruebas de asociación con prueba Chi-cuadrada a partir del desarrollo de recurrencia para las variables cualitativas del estudio, obteniendo asociación y riesgo, definiendo significancia estadística por un valor $p < 0.05$.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

DISEÑO DE ESTUDIO

Lugar de realización del estudio: Departamento de tumores de colon y recto, UMAE Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño del Estudio: cohorte

Tipo de Estudio: observacional, retrospectivo, analítico.

Período de estudio: 2013-2017

Universo de trabajo: pacientes con diagnóstico de carcinoma rectal localmente avanzado (T3-T4 clínico o enfermedad ganglionar positiva) etapa patológica III tratados con quimioradioterapia/radioterapia neoadyuvante en el servicio de colon y recto; los cuales fueron sometidos a procedimiento quirúrgico radical con intento de cura.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma rectal tercio medio e inferior etapificados como t3-t4 o cualquier T N (+) por ultrasonido endorectal, resonancia magnética o tomografía computarizada tratados con quimioradioterapia neoadyuvante.

4. Pacientes con tratamiento quirúrgico en el Hospital de Oncología de CMN siglo XXI
5. Pacientes con valores de antígeno carcinoembrionario documentado previo y posterior al tratamiento multimodal.
6. Pacientes con expediente clínico completo y legible
7. Pacientes con tratamiento completo de acuerdo con la etapa clínica en período de vigilancia.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con respuesta clínica completa en la pieza quirúrgica posterior al tratamiento neoadyuvante
2. Pacientes con enfermedad metastásica o recurrente.
3. Pacientes con tumores rectales localizados en tercio superior
4. Pacientes con resecciones transanales
5. Pacientes con lesiones irresecables.

Criterios de eliminación:

- 1.- Pacientes que abandonaron su vigilancia antes del año cumplido posterior a la cirugía.

Tipo de muestreo

No probabilístico, de casos consecutivos.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION (UNIDADES)	DEFINICION
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
Sexo	Cualitativa dicotómica	Femenino/ masculino	Especificación sexual de un organismo (femenino / masculino)
Tamaño del tumor	Cuantitativa continua	Centímetros	Longitud entre borde proximal y distal del tumor en centímetros
Distancia del margen anal	Cuantitativa continua	Centímetros	Longitud entre el margen anal y el borde distal del tumor en centímetros
Antígeno carcinoembrionario inicial y posterior a tratamiento	Cuantitativa continua	Nano gramos por mililitro	Medición seria de glucoproteína oncofetal en ng/ml.
Etapa clínica inicial	Cualitativa ordinal	I al IV	Clasificación clínica de lesión inicial de acuerdo al sistema tumor-ganglio-metástasis de la AJCC 7ª Edición
Ciclos de quimioterapia	Cuantitativa ordinal	Número	Número de ciclos utilizados como tratamiento neoadyuvante
Esquema de quimioterapia	Cualitativa ordinal	Medicamentos	Medicamentos utilizados como tratamiento neoadyuvante
Fracciones de radioterapia	Cuantitativa discontinua	Numero de fracciones	número de fracciones en las cuales se administra la dosis total de radioterapia
Dosis de radiación	Cuantitativa continua	Grays	Dosis en Grays adiministrados como tratamiento de radioterapia.

Tipo de cirugía	Cualitativa	Tipo	Intervención quirúrgica radical: resección anterior baja, resección abdominoperineal, excenteración pélvica
Tamaño tumoral	Cuantitativa continua	centímetros	longitud entre borde proximal y distal de la lesión en la pieza quirúrgica en centímetros
Número de ganglios cosechados	Cuantitativa discontinua	Número	Número de ganglios identificados por histopatología en la pieza quirúrgica.
Número de ganglios con metástasis	Cuantitativa discontinua	Número	Número de ganglios metastásicos identificados por histopatología en la pieza quirúrgica.
Etapa clínica patológica	Cualitativa ordinal	I al IV	Clasificación histopatológica de lesión en la pieza quirúrgica de acuerdo al sistema tumor-ganglio-metástasis de la AJCC 7ª edición
Periodo libre de enfermedad	Cuantitativa discontinua	meses	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta la documentación de recaída tumoral
Recurrencia de enfermedad	Cualitativa dicotómica	Sí / no	Recaída de la enfermedad confirmada por imagen o histología.
Sitio de recurrencia	Cualitativa	Local /Regional / Sistémica	Ubicación anatómica de recurrencia tumoral: local (sitio quirúrgico) regional (zonas linfoportadoras) o sistémica (enfermedad a distancia)
Supervivencia global	Cuantitativa discontinua	Meses	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.

ASPECTOS ÉTICOS

El riesgo de la investigación de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud es sin riesgo, ya que no utiliza radiación ionizante, ni medio de contraste y está exenta de complicaciones.

El procedimiento propuesto se apega a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas; así como a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la Investigación Clínica.

No requiere carta de consentimiento informado

RECURSOS FINANCIEROS: No se requieren.

FACTIBILIDAD: Se cuenta con los recursos humanos para realización de este protocolo sin necesidad de recursos financieros.

RESULTADOS:

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes EC III de cáncer de colon

VARIABLE	n=131(%) media \pm DE
GENERO	
MASCULINO	72 (55)
FEMENINO	59 (45)
EDAD	56 \pm 14
COMORBILIDADES	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	21 (16)
DM2	22 (16.8)
CARDIOPATIAS	2 (1.5)
ACE PREVIO A TRATAMIENTO	6.3 \pm 2.2
ACE POSTERIOR A TRATAMIENTO	2.1 \pm 0.3
TAMAÑO DEL TUMOR	6 \pm 1.9
PORCENTAJE DE OCLUSIÓN	67.1
TERCIO DE RECTO AFECTADO	
MEDIO	72 (55)
INFERIOR	59 (45)
DISTANCIA AL MARGEN ANAL	4.6 \pm 2
ETAPA CLINICA	
II	17 (13)
III	114 (87)
ETAPA PATOLOGICA	
A	18 (13.7)
B	66 (50.4)
C	47 (35.9)

T	
ypT1	1 (0.8)
ypT2	25 (19.1)
ypT3	88 (67.1)
ypT4B	17 (13)
N	
1A	30 (22.9)
1B	34 (26)
1C	0 (0)
2A	29 (22.1)
2B	38 (29)
TRATAMIENTO CON RT	
50.4	37 (28.2)
45	94 (71.8)
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA	
FOLFOX	23 (13.9)
XELOX	10 (7.6)
CAPECITABINA	98 (74.8)
SEMANAS DE INTERVALO A CIRUGIA	8 ± 2.5

Tabla 2. Características del tratamiento de pacientes de cáncer de colon EC III

VARIABLE	n=131(%) media ± DE
TIPO DE CIRUGIA	
RAB	63 (48.1)
RAP	30 (22.9)
EXENTERACION PELVICA POSTERIOR	19 (14.5)
EXENTERACIÓN PELVICA TOTAL	14 (10.7)
RAP + VAGINECTOMIA	3 (2.2)
RAP COMPUESTA	1 (0.8)
RAP + NEFRECTOMIA	1 (0.8)
SANGRADO	675 ± 300
TIEMPO QUIRURGICO	358 ± 130
TRANSFUSIÓN	
SI	35 (34.4)
NO	86 (65.6)
COMPLICACIONES TRANSOPERATORIAS	
SI	5 (3.8)
NO	126 (96.2)
COMPLICACIONES POSTQX A 30 DÍAS	29 (22.1)
SI	102 (77.9)
NO	
QT ADYUVANTE	
SI	95 (72.5)
NO	36 (27.5)
ESQUEMA DE QT	
5-FU	17 (13)
5-FU + LEUCOVORIN	30 (22.9)

XELOX	34 (26)
FOLFOX	8 (6.1)
XELODA MONODROGA	4 (3.1)
XELODA CON BEVACIZUMRAB	2 (1.5)

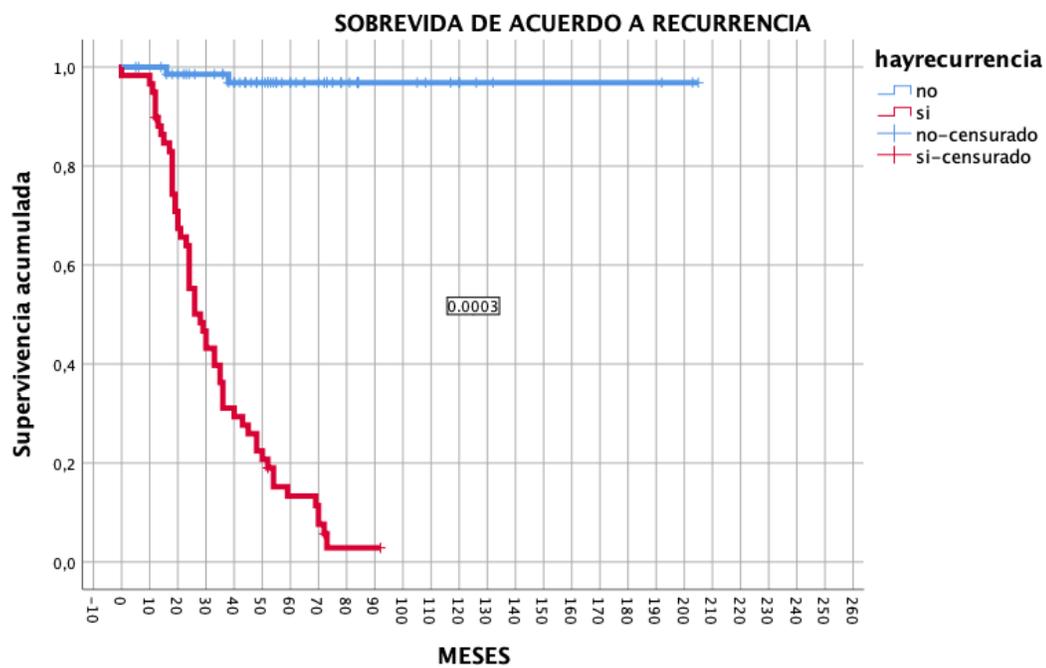
Tabla 3. Complicaciones asociadas en pacientes con cáncer de recto EC III

VARIABLE	n=131(%) media ± DE	CLAVIEN DINDO
DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS	6 (4.7)	III
INFECCIÓN DE HX QX	16 (12.8)	II
FUGA URINARIA	3 (2.3)	IV
ILEO POSTQX	1 (0.8)	II
SANGRADO POSTQX	4 (3.1)	III
TROMBOSIS VENOSA O ARTERIAL	2 (1.6)	II
EVENTRACIÓN	1 (0.8)	III
NEUMONIA	1 (0.8)	II
DESPRENDIMIENTO DEL ESTOMA	1 (0.8)	III
INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS	1 (0.8)	II

TABLA 4. Características de recurrencia en pacientes con cáncer de recto EC III

VARIABLE	RECURRENCIA n=59	NO RECURRENCIA n=72	P
GENERO			
MASCULINO	30 (50.84)	42 (58.33)	0.3
FEMENINO	29 (49.15)	30 (41.66)	
EDAD			
<60	37 (62.71)	45 (62.5)	0.9
>60	22 (37.28)	27 (37.5)	
ACE			
<5	17 (28.81)	40 (55.55)	0.02
>5	42 (71.18)	32 (44.44)	
TAMAÑO DEL TUMOR			
1-5	25 (42.37)	38 (52.77)	0.2
>5	34 (57.62)	34 (47.22)	
PORCENTAJE DE OCLUSIÓN			
<60	27 (45.76)	33 (45.83)	0.9
>60	32 (54.23)	39 (54.16)	
TERCIO AFECTADO			
MEDIO	34 (57.62)	38 (52.77)	0.5
INFERIOR	25 (42.37)	34 (47.22)	
ETAPA CLINICA			
II	10 (16.94)	7 (9.72)	0.2
III	49 (83.05)	65 (90.27)	
QUIMIOTERAPIA			
SI	43 (72.88)	52 (72.22)	0.9

NO	16 (27.11)	20 (27.77)	
GANGLIOS			
<3	23 (38.98)	41 (56.94)	0.041
>4	36 (61.01)	31 (43.05)	



Mediana de 34 meses

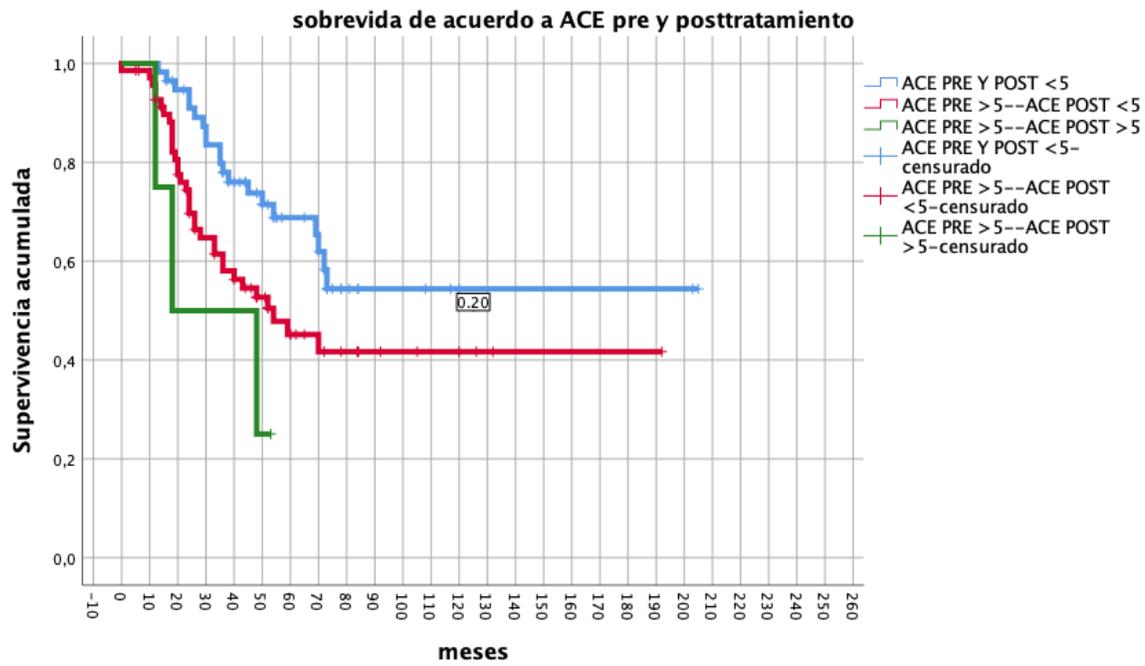
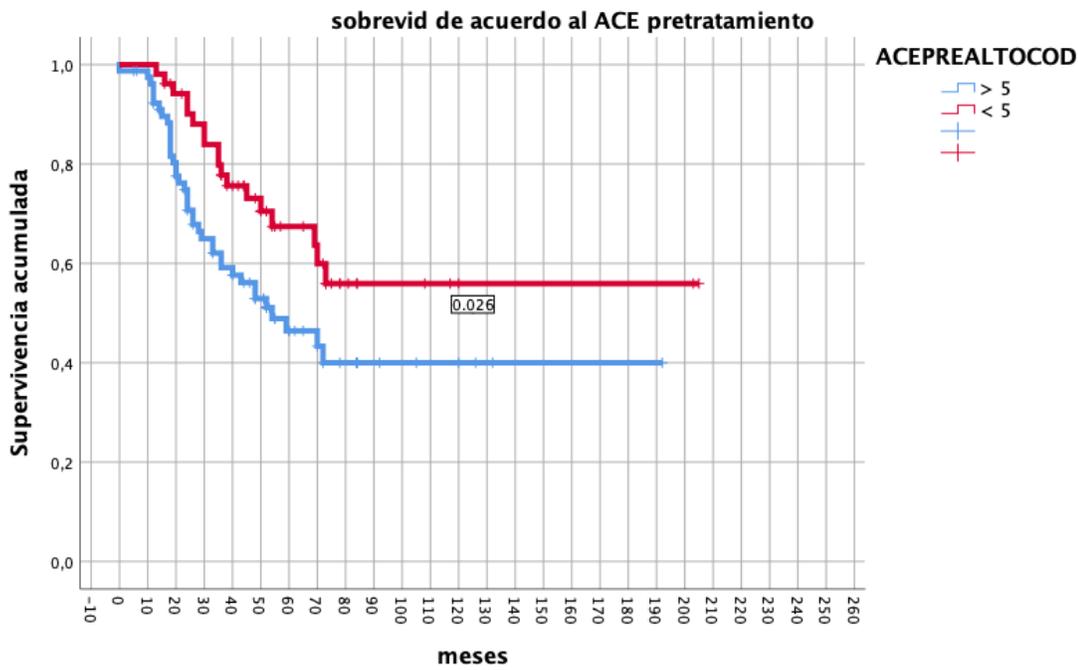


Tabla 5. Análisis Multivariado de cox y valor estadístico.

VARIABLE	HR	IC95%	P
Género masculino	2.1	1.5-3.6	0.015
T4b	3.5	1.2-11.1	0.031
QT _{ady.}	2.2	1.1-4.3	0.032
Recurrencia	10	8.3-20	0.0009
ACE > 5	2.0	1.4-5.1	0.002

DISCUSIÓN:

El cáncer colorrectal (CCR) representa, a nivel mundial, la tercera causa más común de cáncer en hombres y la segunda en mujeres. En México, en el 2012 se registraron 8,651 casos de cáncer colorrectal, con una incidencia de un 5.8%; ocupando el cuarto lugar en frecuencia en el país y con una mortalidad del 6% (1). Dentro del cáncer colorrectal, el cáncer rectal representa un 30% de los casos (2,3).

Es por ello que el manejo de pacientes operados de CCR existe una constante permanente como objetivo principal, que es la vigilancia de recurrencia de enfermedad después de cirugía con intención curativa, debido a que cuando esta se produce, a pesar de la existencia de cifras alentadoras en cuanto a la cirugía, las posibilidades curativas son limitadas. Se ha demostrado que existen algunos factores que influyen en la recurrencia, como son la invasión linfovascular, las lesiones rectales bajas, los carcinomas pobremente diferenciados y el valor elevado de la concentración sérica del antígeno carcinoembrionario.

Los resultados de nuestro estudio se observaron que la edad promedio fue de 56 ± 14 años, y que el sexo masculino tuvo mayor afección con un 55% de los casos. De los factores de riesgo conocidos para esta enfermedad son: edad, tabaquismo, etilismo, antecedente de pólipos intestinales o cáncer, obesidad, diabetes, y antecedente familiar de cáncer colorectal (5), en nuestro estudio no se analizaron todos estos factores de riesgo ni comorbilidades, sin embargo, si se observó que el 16% tenía Hipertensión Arterial, el 16.8% tenía Diabetes Mellitus tipo 2, y el 1.5% tenía alguna cardiopatía. (Ver tabla 1).

La población estudiada, se observó que el tamaño del tumor tuvo una media de 6 ± 1.9 cm, y la porción afectada del recto se vio que el 55% fue el tercio medio, y el 45% el tercio inferior, de estos el 67.1% presento oclusión intestinal. Con respecto a la etapa clínica en la que se diagnosticó fue: el 13% se estadificó en una etapa II; el 87% en una etapa III. La etapa patológica el 13.7% estaba en una Etapa A; el 50.4% en una etapa B; y el 35.9% en una etapa C. (Ver tabla 1).

El 28.2% de los pacientes tuvo tratamiento con Radio terapia 50.4 Gy; el 74.8% tuvo Radio terapia 45. Los esquemas de quimioterapia fueron en orden de prevalencia: Folfox en el 13.9%; Xelox en el 7.6%; y Capecitabine en el 74.8% de los pacientes.

De los pacientes que fueron intervenidos, tuvieron un intervalo de 8 ± 2.5 semanas, de acuerdo al tipo de cirugía realizada predominó RAB con 48.1%, seguida de RAP con 22.9%, seguida de Exenteración pélvica posterior con 14.5%. Se reportó que presentaron un sangrado promedio de 675 ± 300 cc, requiriendo transfusión sanguínea el 34.4% de los pacientes. El tiempo quirúrgico fue de 358 ± 130 minutos, y solo el 3.8% presento alguna complicación transoperatoria, y el 22.1% presento alguna complicación postquirúrgica a los 30 días. De las principales complicaciones destacan con el 4.7% presento dehiscencia de anastomosis, el 12.8% infección de herida quirúrgica, y el sangrado postquirúrgico en el 3.1%. (Tabla 2 y 3). La QT adyuvante estuvo presente en el 72.5%, y el esquema que se empleó en 26% fue XELOX, seguida de 5-fluoracilo más leucovorin con 22.9%, y el 13% solo con 5-fluoracilo.

El antígeno carcinoembrionario ha sido el marcador tumoral más utilizado en cáncer colorectal (20,21,26,29). La determinación de rutina de antígeno carcinoembrionario es un procedimiento fácil, estandarizado, barato y disponible (25). Un valor preoperatorio elevado de ACE se asocia a mayor riesgo de recurrencia y a un pronóstico pobre; una reducción del ACE preoperatorio tras la cirugía radical se asocia a mayor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (26). Tras la cirugía curativa del cáncer rectal, los niveles de ACE se normalizan dentro de las primeras 4 a 6 semanas del procedimiento (31), el cual se ha reportado en diferentes estudios desde 3 hasta 15 ng/ml. En el metaanálisis elaborado por Tan y colaboradores, se evaluó la precisión diagnóstica del ACE postoperatorio en la detección de recurrencia local o a distancia. El valor de corte óptimo para maximizar el rango diagnóstico encontrado fue de 2.2 ng/ml con una sensibilidad y especificidad de 0.84. (30). Weissenberger y colaboradores encontraron una menor supervivencia global a 5 años (62.4 vs 73.5%) y menor control local (32% vs 55%) en pacientes que mostraban ACE preoperatorio

elevado comparado con pacientes con valores de ACE normal. (25) En un estudio por Behbehani y colaboradores, los pacientes con niveles de ACE preoperatorio elevado tienen una supervivencia a 2 años de 23%. Song y colaboradores, encontraron que un nivel de ACE postoperatorio menor de 2.5 ng/ml se asocia a mayor periodo libre de enfermedad (31). Pérez y colaboradores reportaron que un valor de ACE menor de 5 ng/ml posterior a la quimioradioterapia se asocia a mejor respuesta patológica y supervivencia libre de enfermedad (37).

En nuestro estudio se reportó que el Antígeno carcinoma embrionario (ACE) previo a tratamiento se registró un valor de 6.3 ± 2.2 ng/mL, y el ACE posterior a tratamiento fue de 2.1 ± 0.3 ng/mL. Con respecto a la recurrencia se observó que el sexo masculino tuvo mayor recurrencia que el sexo femenino, y los pacientes que tuvieron recurrencia se el 62.8% tenía menos de 60 años. El estadio patológico TNM, fue más frecuente en el estadio III con un 83% de los casos, seguido del estadio II con un 16.9%. Y el ACE estaba elevado (más de 5 ng/mL) en el 71.1% de los casos, con respecto al tamaño del tumor en el 57.6% media más de 5 cm, y el 54.2% de los pacientes tenían más del 60% de oclusión intestinal, y el tercio afectado fue el medio con un 57.6%. El 72.8% tuvo ciclo de quimioterapia. El 61% tenían más de 4 ganglios inflamados.

Con respecto a la tasa de supervivencia en nuestra población fue de 34 meses (2.8 años), se observó que pacientes que tenían ACE mayor a 5 ng/mL previo a tratamiento y posterior a tratamiento tuvieron recurrencia de CCR, así como menor sobrevida, a diferencia de los pacientes que tenían valores menores a 5ng/ml previo a tratamiento y posterior a tratamiento tuvieron mayor sobrevida y menor tasa de recurrencia. (grafico 1, 2 y 3).

Se realizo un análisis multivariado de cox, en el cual se observo que las características con valor significativo para valorar la tasa de recurrencia fueron el sexo masculino con un $p= 0.015$, el Estadio T4b con $p=0.031$, los pacientes con quimioterapia adyuvante teniendo una $p= 0.032$, ACE mayor con una $p=0.002$ (ver tabla 5).

De acuerdo con artículos previos el tratamiento del cáncer rectal localmente avanzado, el tratamiento multimodal con quimioradioterapia neoadyuvante basada en 5-fluoracilo seguido de escisión mesorectal total es el estándar de manejo. Aún a pesar de la quimioradioterapia neoadyuvante y la cirugía radical, aproximadamente el 40% de los pacientes fallecerá de recurrencia local y/o metástasis a distancia. El riesgo para metástasis a distancia permanece aproximadamente en un 30%. La recurrencia local disminuyó significativamente en el grupo con radioterapia preoperatoria (2 vs 8%) a dos años. La radioterapia neoadyuvante se asocia a un aumento en la

supervivencia libre de enfermedad a 10 años, sin impactar en la supervivencia global. (8,15,18). La predicción de la respuesta tumoral antes de la quimio radioterapia preoperatoria puede resultar en un tratamiento personalizado con respecto a la selección de pacientes y planes de tratamiento postoperatorio.

Podemos decir que una intervención quirúrgica oportuna en pacientes con enfermedad recurrente detectada por la elevación de ACE proporciona una ventaja en la supervivencia. La elevación progresiva del antígeno carcinoembrionario puede indicar recurrencia tumoral antes de manifestarse evidencia clínica de la metástasis. En la actualidad, todos los pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante para el cáncer rectal deben ser tratados con una resección rectal, aun cuando una respuesta patológica completa sea lograda (15).

Se ha reportado que la supervivencia global a cinco años en pacientes con enfermedad recurrente es menor del 7% con una expectativa de vida media de 7 meses, en nuestro estudio estos datos no coinciden ya que la supervivencia tuvimos una media de 34 meses, por lo tanto, es necesario mejorar la estrategia terapéutica en estos pacientes. Se considera de suma importancia determinar factores que predigan la respuesta patológica del tumor, y mediante los cuales se pueda sugerir un manejo que se adapte al pronóstico individual de cada paciente.

CONCLUSIÓN:

Nuestro estudio demuestra que la concentración sérica elevada de ACE, tanto en el pre como en el postoperatorio, se relaciona con una mayor recurrencia de cáncer colorrectal. Los resultados apoyan la utilización de este como un factor complementario en la toma de decisiones y en el seguimiento postoperatorio al ser un marcador fácil, estandarizado, barato y accesible. Por otro lado, el ACE en el preoperatorio es un predictor de sobrevida y representa un valor estadísticamente significativo como factor pronóstico independiente, en pacientes con cáncer colorrectal. Valores mayores de 5 ng/mL influyen significativamente en una menor sobrevida.

Finalmente, la presente investigación tiene sus limitaciones, por tratarse de un estudio de tipo retrospectivo. Para mejorar la eficacia del seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal, a través del antígeno carcinoembrionario, y su implicancia en el pronóstico, hace falta estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo 2021	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021
Enmienda del protocolo	XX				
Recolección de datos		XX			
Captura de datos			XX		
Análisis de datos				XX	
Reporte de datos					Xx

1. BIBLIOGRAFIA

1. Gómez AZ, Verdejo AJ. Patología retroperitoneal. *Actas Urológicas Españolas*. 2002;26(7):445-466.
2. Xu Y-H, Guo K-J, Guo R-X, Ge C-L, Tian Y-L, He S-G. Surgical management of 143 patients with adult primary retroperitoneal tumor. *World J Gastroenterol WJG*. 2007;13(18):2619.
3. Melicow MM. Primary tumors of the retroperitoneum: a clinicopathologic analysis of 162 cases; review of the literature and tables of classification. *J Int Coll Surg*. 1952;19:401-449.
4. Virseda Rodríguez JA, Donate Moreno MJ, Pastor Navarro H, et al. Tumores retroperitoneales primarios: Revisión de nuestros casos de los diez últimos años. *Arch Españoles Urol (Ed impresa)*. 2010;63(1):13-22.
5. Martínez-Piñeiro JA, Pérez-Castro Ellendt E, Hernández Armero A, Cisneros Ledo J, Avellana Fontanella JA. Tumores retroperitoneales primarios. A propósito de 11 casos. *Arch Esp Urol*. 1983;36(2):97-108.
6. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S. Overview of primary adult retroperitoneal tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(9):1573-1579. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.054>
7. Bonvalot S, Laé M, Tzanis D, et al. Tumores retroperitoneales primarios del adulto. *EMC - Urol*. 2019;51(2):1-9. doi:[https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(19\)42148-8](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(19)42148-8)
8. Brugés Maya R. Retroperitoneal tumors: complex diagnosis and treatment. *Rev Colomb Cancerol*. 2015;19(2):59-60.
9. Garcia G, Garcia S, Baciuchka M, Georges L, Sarran A, Rossi D. Tumores retroperitoneales primarios del adulto. *EMC - Urol*. 2008;40(3):1-11. doi:[https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(08\)70037-9](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(08)70037-9)
10. National Cancer Institute. Diagnosis and staging: cancer staging.
11. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, et al. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery*. 1985;97(3):316-325.
12. Bonvalot S, Vanel D, Terrier P, Robert C, Le Cesne A, Le Péchoux C. Management of recurrent soft tissue sarcoma of the retroperitoneum. *Bull Cancer*. 2004;91(11):845-852.
13. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer recurrente: cáncer que regresa.
14. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local Cancer Recurrence: The Realities, Challenges, and Opportunities for New Therapies. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):488-505.

doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21498>

15. Cárdenas Torres YY, Redondo Gomez Z, Segura Llanes N. Factores perioperatorios, inmunidad y recurrencia del cáncer. *Rev Cuba Anesthesiol y Reanim.* 2020;19(3).
16. González Ortega JM, Morales Wong MM, López Cuevas Z, Díaz Valdéz M. Factores pronósticos del cáncer de mama. *Rev Cuba Cirugía.* 2011;50(1):130-138.
17. Sánchez-Hidalgo JM, Rufián-Peña S, Durán-Martínez M, et al. Factores de riesgo implicados en la recurrencia precoz del liposarcoma retroperitoneal. *Cirugía Española.* 2018;96(9):568-576. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.06.002>
18. Sarikaya S, Karsiyakali N, Kaya E, Topuz B, Ebiloglu T, Zor M. La densidad de los ganglios linfáticos en la linfadenectomía retroperitoneal como marcador novel para predecir la recurrencia en pacientes con cáncer testicular de células germinales: estudio de casos y controles y experiencia clínica a largo plazo de un hospital de referencia terciario. *Actas Urológicas Españolas.* 2021;45(1):30-38. doi:<https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.03.014>
19. Castillo OA, Sánchez-Salas R, Secin FP, Campero JM, Foneron A, Vidal-Mora I. Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica primaria para el tumor testicular de células germinales no seminomatoso en estadio clínico I. *Actas Urológicas Españolas.* 2011;35(1):22-28.
20. Li B, Luo C-H, Zheng W. Risk factors for recurrence and survival in patients with primary retroperitoneal tumors. *J BUON.* 2013;18(3):782-787.
21. Tan MCB, Brennan MF, Kuk D, et al. Histology-based Classification Predicts Pattern of Recurrence and Improves Risk Stratification in Primary Retroperitoneal Sarcoma. *Ann Surg.* 2016;263(3):593-600. doi:10.1097/SLA.0000000000001149
22. Gupta AK, Cohan RH, Francis IR, Sondak VK, Korobkin M. CT of Recurrent Retroperitoneal Sarcomas. *Am J Roentgenol.* 2000;174(4):1025-1030. doi:10.2214/ajr.174.4.1741025
23. Thiam O, Gueye M, Toure AO, et al. The retroperitoneal tumors: Epidemiology, diagnosis and treatment. About 7 cases and literature review. *Surg Chronicles.* 2016;21:21-24.
24. Carbognin G, Pinali L, Procacci C. Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe. In: Gourtsoyiannis N, Ros P, eds. *Radiologic-Pathologic Correlations from Head to Toe: Understanding the Manifestations of Disease.* First. Springer; 2005:15-22. doi:10.1007/3-540-26664-X_27
25. Strauss DC, Hayes AJ, Thomas JM. Retroperitoneal tumours: review of management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(4):275-280. doi:10.1308/003588411X571944
26. Group T-ARPSW. Management of Recurrent Retroperitoneal Sarcoma (RPS) in the Adult: A

Consensus Approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3531-3540. doi:10.1245/s10434-016-5336-7

27. Pacelli F, Tortorelli A, Rosa F, Papa V, Bossola M. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: prognostic factors and therapeutic approaches. *Tumori*, 94:497-504, 2008.
28. Strauss D, Hayes A, Thway K, Moskovic E. Surgical management of primary retroperitoneal sarcoma. *British journal of surgery*. 97:698-706.
29. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcomas: analysis de 500 patients treated and followed et al a single institution. *Ann Surg* 1998; 228(3)355-65

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____

AFILIACIÓN _____

EDAD _____ SEXO _____

ANTECEDENTES.

DM _____ HAS _____ CARDIOPATIA _____ CANCER _____

OTROS _____

SINTOMATOLOGÍA.

RECTORRAGIA _____ DOLOR _____ OCLUSIÓN _____ OTROS _____

LABORATORIOS INICIALES

BH _____ LEUCOS _____ NEUTROS _____ LINFOS _____

PROT TOTALES _____ ALBUMINA _____ PLAQUETAS _____ FIBRINÓGENO _____

ACE _____

COLONOSCOPIA.

TAMAÑO DEL TUMOR _____ DISTANCIA DEL MA _____ OBSTRUC _____

TAC. T _____ N _____ M _____

TRATAMIENTO PREOPERATORIO.

RT _____ DÓISIS TOTAL _____ FX _____ FECHA TÉRMINO _____

QT _____ ESQUEMA _____ CÍCLOS _____

QT INDUCCIÓN _____ ESQUEMA _____ CÍCLOS _____

CIRUGÍA

TIPO DE CIRUGÍA _____ FECHA DE CIRUGÍA _____

SANGRADO TRANSOPERATORIO _____ TIEMPO QUIRÚRGICO _____

TRANSFUSIÓN _____ COMPLICACIONES _____ EIH _____

COMPLICACIONES TARDIAS

PATOLOGÍA.

yp T _____ N _____ M _____

GRADO DIF _____ No GANGLIOS _____ GANGLIOS POSITIVOS _____

INVASION LINFOVASCULAR _____ INV NEURAL _____ TAMAÑO TUMOR _____

TRATAMIENTO ADYUVANTE

ESQUEMA _____ CÍCLOS _____

RECURRENCIA.

LOCAL _____

REGIONAL _____

SITÉMICA _____

TRATAMIENTO

ESTADO ACTUAL.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-INVESTIGADORES/AS

Ciudad de México , a 04 de Agosto de 2022

Yo María de Lourdes Ramírez Ramírez e Irving Lorenzo Hernández investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación al protocolo No. R-2015-3602-12 titulado: UTILIDAD DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNICO COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO EC III TRATADOS CON QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE

que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Firma y nombre del investigador principal _____

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)

Yo, Irving Lorenzo Hernández en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: UTILIDAD DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNICO COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON CANCER DE RECTO EC III TRATADOS CON QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE y cuyo(a) investigador(a) responsable es María de Lourdes Ramírez Ramírez

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Nombre del alumno o investigador revisor, firma y fecha