



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI HOSPITAL DE ONCOLOGIA



REGISTRO

TITULO DE LA TESIS

**UTILIDAD PREDICTIVA DE PARÁMETROS DERIVADOS DEL ANÁLISIS DE
LA CURVAS DE ANTÍGENO CARCINO-EMBRIONARIO EN CÁNCER COLO-
RECTAL METASTÁSICO**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD DE
ONCOLOGIA QUIRURGICA**

PRESENTA

Dra. Erika Yanet Guevara Ramírez
Médico Residente de séptimo año Cirugía Oncológica

Email erika7070@hotmail.com

Tel 47 77 24 9831

ASESOR E INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Jefe de la División de Investigación
UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
marcos.gutierrezb@imss.gob.mx

Tel 56 27 6960

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Erika Yanet Guevara Ramírez
Médico Residente de séptimo año Cirugía Oncológica

Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Asesor e investigador responsable
Jefe de la División de Investigación

Dr. Francisco Gallegos Hernández
Profesor titular del curso de cirugía oncológica

Dr. Gabriel González Ávila
División de educación en salud

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN5
Introducción6
Justificación17
Planteamiento del problema.17
Objetivo principal y secundarios.19
Material y métodos19
Resultados22
Discusión27
Conclusiones28
Bibliografía27
Anexos30

UTILIDAD PREDICTIVA DE PARÁMETROS DERIVADOS DEL ANÁLISIS DE LA CURVAS DE ANTÍGENO CARCINO-EMBRIONARIO EN CÁNCER COLO-RECTAL METASTÁSICO

Alumna del curso de Cirugía Oncológica: Dra. Erika Yanet Guevara Ramírez, Residente de Cirugía Oncológica, Email erika7070@hotmail.com, Tel 47 77 24 9831

Tutor e Investigador Responsable: Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Jefe de la División de Investigación, Email: marcos.gutierrezb@imss.gob.mx
Tel 56 27 6960

UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación de una serie de parámetros derivados de las curvas de determinaciones de Antígeno Carcino-Embrionario (ACE), con diferentes desenlaces clínicos y patológicos de pacientes con Cáncer colo-rectal metastásico (CCRm).

Material y Métodos: se llevó a cabo un estudio un estudio retrospectivo transversal donde se analizó la utilidad predictiva de los parámetros derivados del de la curva de antígeno carcinoembrionario en cáncer colorectal metastásica

Se incluyeron los casos de cáncer colorectal que cumplieron con apertura de expediente clínico en nuestra unidad en el año 2013 y por lo menos contaran con una determinación de ACE

Nos basamos en el listado de pacientes con apertura de expediente en el 2013 realizando una asociación con la lista del sistema de laboratorio clínico donde los pacientes incluidos contaran con al menos una determinación de ACE, se obtuvo un numero de 534 pacientes se efectuó una aleatorización 120 pacientes lo cuales se encontraron 34 pacientes en etapa metastásica que fueron incluidos para el análisis de la curva de antígeno carcinoembrionario y sus parámetros clínicos.

Se excluyeron 8 pacientes durante el análisis de la curva de antígeno carcinoembrionario por falta de mediciones suficientes (menos de 3 tomas) que conformaran una adecuada curva de antígeno carcinoembrionario.

Resultados:

Del muestreo aleatorio para obtener 120 pacientes, obtuvimos un 34.28% de casos con Etapa IV con un total de 34 pacientes (grafica1). El 47.1% fueron hombres y el 52.9% mujeres. La localización del tumor primario más común fue el colon ascendente con 35.3% y la menos afectada fue colon transverso, descendente y recto superior con 5.9% por cada localización. El 52.9% pacientes presentaron sub-etapa IVA y el 47.1% sub-etapa IVB. La localización más común de la metástasis fue hepática con 55.9% del total y la menor ganglionar con 8.8%.(Tabla 1) La mediana de edad fue 60 años (rango 33-89 años).

La mediana de supervivencia fue de 17 meses. Para el período de reclutamiento comprendido entre el 2013 y el 20 de febrero del 2016, el 23.5 % de los pacientes estaban con vida en la fecha de corte final

Ocho pacientes (23.5%) tuvieron un período libre de enfermedad. De este grupo, en el período de seguimiento, cinco recurrieron. La mediana de la duración del PLE fue de 17 meses.

En el análisis de correlación, evaluada con Rho de Spearman se encontró asociación entre el ACE basal con la resecabilidad, así como algunas relacionadas con el periodo libre de enfermedad.

Se encontró en 5 pacientes que llegaron a tener un periodo libre de enfermedad, en el análisis se encontró una tendencia entre ACE basal y la recurrencia

INTRODUCCION

El CCR es el tercer cáncer más común en el hombre a nivel mundial según los registros del último control de globocan (2012) con un registro 746,000 casos y en mujeres el segundo con 614,000 casos. El 55% de los casos registrados ocurren en regiones desarrolladas

ANTECEDENTES

CANCER DE COLO-RECTAL (CCR)

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL Y EN MEXICO

La incidencia más elevada se encuentran en Australia/Nueva Zelanda (44.8 y 32.2 por 100,000hab en hombres y mujeres respectivamente) y la más baja se encuentran en el oeste de África (4.5 y 3.8 por 100,000 hab).

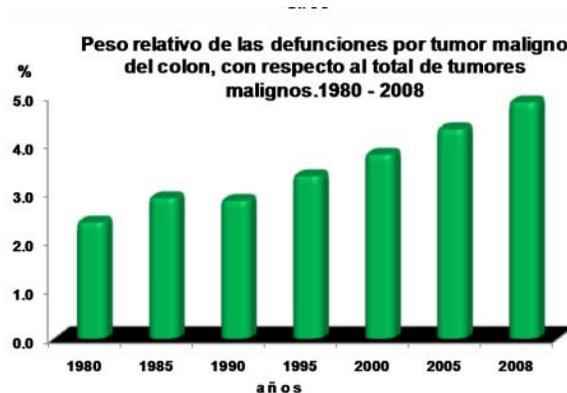
La mortalidad más alta elevada se reporta en europa central y oriental (20.3 por 100,000/hab en hombres y 11.7 por 100,000 habitantes en mujeres) y el más bajo en África occidental (3.5 y 3 respectivamente).

En México el registro Histopatológica de Neoplasias Malignas registro los nuevos casos de tumores de órganos digestivos en 2004 sumaron 12,101 casos un total del 10.49% del registro nacional de ese año. En 2005 los casos sumaron 11,994 siendo el 10.65% del nacional. Y en el 2006 los casos fueron 10,998 integrando el 10.35%. En el registro de neoplasias, las derivadas del colon-recto los casos reportados por año fueron 2,930 en el 2004 integrando el 2.54% del total, en el 2005 un total 2,896 integrando el 2.57% y en el 2006 un total de 2,844 casos integrando un total de 2.68% de todas las neoplasias. (1)

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), se establece como el primer lugar en cuanto a pacientes atendidos, entre las instituciones que otorgan tratamientos oncológicos en la población mexicana, con el 48.9% del total de egresos por tumores malignos censados hasta el 2008.

El cáncer de colon es la octava causa de egreso hospitalario en relación a tumores malignos en México. El riesgo de adquirir esta patología aumenta a partir de los 35 años hasta 65 y más, y afecta mayor a hombres que mujeres.

Los tumores malignos en general se encuentran desde 1990 en los primeros tres lugares siendo en el último censo del 2008 la tercera causa de muerte en general. Respecto al cáncer de colon la mortalidad evaluada de 1980 a 2008 se nota una tendencia a elevación significativa de la tasa por 100,000 habitantes de 0.9 a 3.1, representando en promedio 3.6% del total de los tumores malignos y 0.4% de las defunciones generales. Se registra como la 5ta causa de muerte en el hombre junto con los tumores de recto con una tasa 1.9 y un 6% de todas las neoplasias y en la mujer la 6ta causa incluyendo neoplasias de recto con una tasa 1.8 y 5.4% de todas las defunciones por neoplasias. (1)



FUENTE: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979- 2008. .Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS).
¹ Por 100,000 Habs.
² Respecto al total de defunciones.
³ Respecto al total de los tumores malignos.

Los estados con más alta tasa de mortalidad en México son estados del norte del país: Sonora, Chihuahua, Baja california sur, y el Distrito Federal, entre otras, con tasas que van desde 3.7 o mayores y las de menores tasas de mortalidad son estados del sur y centro del país con tasas menores de 2.6 y tan bajas como menores a 2. (1)

Defunciones por tumor maligno del colon, según entidad federativa.

Entidad Federativa	Total		Tumor maligno del colon		Porcentaje	
	Núm.	Tumores malignos	Núm.	Tasa ¹⁾	%	%
E. U. M.	539,530	67,048	3,275	3.1	0.6	4.9
Aguascalientes	4,955	666	27	2.4	0.5	4.1
Baja California	14,052	1,784	135	4.4	1.0	7.6
Baja California Sur	2,385	401	27	4.9	1.1	6.7
Campeche	3,516	436	18	2.3	0.5	4.1
Coahuila	12,981	1,770	98	3.8	0.8	5.5
Colima	3,052	408	22	3.7	0.7	5.4
Chiapas	19,570	2,358	78	1.7	0.4	3.3
Chihuahua	21,066	2,353	166	4.9	0.8	7.1
Distrito Federal	52,404	7,188	407	4.6	0.8	5.7
Durango	8,628	1,035	46	3.0	0.5	4.4
Guamajuato	25,104	2,788	98	2.0	0.4	3.5
Guerrero	14,282	1,676	67	2.1	0.5	4.0
Hidalgo	12,363	1,539	63	2.6	0.5	4.1
Jalisco	35,862	4,858	257	3.7	0.7	5.3
México	63,389	7,145	364	2.5	0.6	5.1
Michoacán	22,035	2,630	108	2.7	0.5	4.1
Morales	8,951	1,115	45	2.7	0.5	4.0
Nayarit	6,298	727	37	3.8	0.7	5.1
Nuevo León	20,418	2,974	150	3.4	0.7	5.0
Oaxaca	19,990	2,132	66	1.9	0.3	3.1
Puebla	29,320	2,972	130	2.3	0.4	4.4
Querétaro	7,452	859	46	2.7	0.6	5.4
Quintana Roo	3,849	391	14	1.1	0.4	3.6
San Luis Potosí	12,283	1,569	68	2.7	0.6	4.3
Sinaloa	13,299	1,911	84	3.2	0.6	4.4
Sonora	13,210	1,904	141	5.7	1.1	7.4
Tabasco	9,536	1,175	55	2.7	0.6	4.7
Tamaulipas	14,870	2,154	108	3.4	0.7	5.0
Tlaxcala	5,130	593	25	2.2	0.5	4.2
Veracruz	41,273	5,279	227	3.1	0.5	4.3
Yucatán	10,172	1,202	46	2.4	0.5	3.8
Zacatecas	7,633	923	43	3.1	0.6	4.7
Extranjeros	1,242	133	9			

FUENTE: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Proyecciones de la población en México CONTECO2009 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud.
¹⁾ Por 100,000 Habs. por entidad federativa.
²⁾ Respecto al total de defunciones.
³⁾ Respecto al total de los tumores malignos.

Tasa de mortalidad por tumor maligno del colon, según entidad federativa.



FACTORES QUE PROMUEVEN EL DESARROLLO DE CÁNCER COLORECTAL

Muchos años de investigación y la recopilación de datos en el mundo muestran que la carcinogénesis de esta enfermedad está asociado con el estilo de vida, el tipo de dieta, fumar, así como la influencia del entorno en el que vive el hombre y trabaja. Un trabajo sedentario, nutrición inadecuada, baja en fibra y vitaminas así como el estrés, afecta significativamente el desarrollo de la enfermedad. La Carcinogénesis es un proceso largo, complejo y gradual. Las células epiteliales afectadas por la proliferación anormal bajo influencia genética dan lugar a la creación de nuevos clones, no reconocidos por los genes supresores que probablemente están tan dañados que son incapaces de reconocer los cambios

en el nivel de ADN, por lo que ahora células diferentes producen nuevas células que se utilizarán para formar tumor

BASE MOLECULAR DE LA ENFERMEDAD

El riesgo acumulativo de presentar CCR durante la vida en estados unidos es de 6% y aumenta has 4 veces más el riesgo en personas que tienen una historia familiar de cáncer colorectal. También en menos del 5% se presenta en personas inherente a síndromes predisponentes. Por lo tanto la mayoría del cáncer colorectal se considera esporádico, se considera que el 20 al 30% de los casos tienen alta predisposición familiar aun en ausencia de defectos en la línea germinal y con asociación a amplios genes que revelan por lo menos 20 alelos que elevan el riesgo de desarrollar cáncer colorectal. Caracterizado por mutaciones somáticas, defectos en reparación de DNA, inestabilidad cromosómica, y alteraciones epigenéticas que promueven la enfermedad.(2)

El mecanismo de comportamiento biológico del cáncer fue descrito por Hanahan y Winberg simplificándolo en 6 características:

1. AUTOSUFICIENCIA EN SEÑALES DE CRECIMIENTO.

Comúnmente las células deben de recibir señales que activen su proliferación, y estas señales solo ocurren cuando se requiere su producción para lograr una adecuada homeostasis. Tras este evento las células cancerosas deben de perder la necesidad de señales exógenas de crecimiento.

2. INSENSIBILIDAD A SEÑALES DE LOS INHIBIDORES DEL CRECIMIENTO

Normalmente hay numerosas señales de inhibición de crecimiento que funcionan con las células para mantenerlas en quiescencia y /o estado de diferenciación. Las células con potencial maligno desarrollan mecanismos que evaden las señales en

contra de las señales de los inhibidores del crecimiento, estableciendo proliferación y desdiferenciación.

3. EVASION DE APOPTOSIS

El desarrollo del cáncer requiere no solo de un control de proliferación celular, también requiere del control de las pérdidas, en relación la muerte programada (apoptosis). La apoptosis normalmente ocurre en respuesta al medio ambiente celular y en respuesta las células que han adquirido mutaciones genéticas que deberán ser destruidas. Las células tumorales deben de evadir este mecanismo para continuar con su desarrollo y proliferación.

4. SIN LÍMITES EN SU POTENCIAL DE REPLICACION

Muchas células con capaces de replicarse un número finito de veces previniendo la expansión clonal. Aun después de adquirir independencia de las señales de crecimiento y muerte celular estas células deberán de obtener la capacidad de replicación ilimitada para presentar proliferación significativa.

5. ANGIOGENESIS

Virtualmente todas las células deben de recibir dentro de 100um de oxígeno y nutrientes de un capilar para su adecuada función. La angiogénesis en tejidos normales es regulada por inductores e inhibidores de la regulación de angiogénesis, siendo esto un componente elemental en la homeostasis. Las células neoplásicas deben producir sustancias pro angiogénesis para evadir los mecanismos de homeostasis y proveer una adecuada irrigación para continuar con el crecimiento tumoral.

6. HABILIDAD DE INVASION Y METASTASIS

Normalmente las células se adhieren de célula a célula, las células cancerosas deben perder esta adhesión para lograr presentar metástasis, y además debe de tener la capacidad para desarrollar el cambio de su ambiente para continuar su crecimiento. (3, 4)

Estas alteraciones sobre la regulación ocurren en diferentes grados durante el desarrollo de un cáncer, su orden es variable y ocurre en forma paralela a la acumulación de las alteraciones (mutaciones). Algunas mutaciones ocurren tempranamente y otras tardías que en ocasiones estas son las promotoras del desarrollo de la patología oncológica.

Muchos de los genes que forman parte de estas alteraciones son parte de un grupo que los implica en la carcinogénesis, divididos oncogenes y genes supresores de tumores. Estas mutaciones promueven la carcinogénesis inclusive independiente de la influencia del medio ambiente, ya que su acción dentro del ciclo celular contribuye al desarrollo de alteraciones críticas en los mecanismos de regulación.

El oncogén Ras es el más frecuente oncogén mutado identificado en cáncer colorectal. El K-ras proto-oncogén se encuentra en el brazo corto del cromosoma 12(12p) y se encuentra mutado en la mitad de los casos. Parece estar implicado en la transducción exógena de las señales de crecimiento. Mutaciones puntuales del gen K-ras confieren crecimiento acelerado celular. Otros oncogenes que se identifican con frecuencia en cáncer esporádico incluyen c-myc y c-erbB2.

Genes supresores de tumores normalmente inhiben la proliferación celular o promover la apoptosis. Cuando se pierde la expresión génica, hay una pérdida de este control inhibitor normal del ciclo celular.

Hay un número de genes supresores de tumor que tienen un papel importante en la carcinogénesis del cáncer colorectal incluyendo la APC, DCC, p53, y los genes de MCC

Debido a que millones de pares de bases deben ser replicados durante mitosis, los errores en la replicación del ADN ocurren y debe ser corregido por los genes. Defectos en el sistema de reparación del DNA se identifican por la detección de inestabilidad de micro-satelital (IMS) (5, 6)

Aproximadamente el 15% de los tumores de cáncer colorectal son IMS. Los de IMS-ALTO son más probables ser de alto grado, del lado derecho, mucinoso y tener infiltración linfática.

Los tumores IMS pueden tener un mejor pronóstico que los que tienen micro-satélites estables pero pueden ser menos sensibilidad a la quimioterapia.

Un número de genes de defectos de reparación han sido descritos relacionados a esta entidad (MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, y PMS1). Mutaciones germinales en el Genes MLH1 y MSH2 son responsables de la mayoría (> 90%) de los casos de la síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC), mientras que aproximadamente el 5% -10% de los casos de HNPCC son atribuibles a mutaciones en el gen MSH6.

Actualmente las recomendaciones para determinar el comportamiento del cáncer colorectal se enfocan en determinar la presencia de biomarcadores (mutaciones de K-RAS, B-RAF, N-RAS) y presencia de inestabilidad micro-satelital.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los parámetros clínicos asociados a la enfermedad son determinados por el avance de la enfermedad, desde sintomatología muy vaga e inespecífica como astenia, adinamia, pérdida de peso hasta cambios en hábitos intestinales, oclusiones, anemia y síndrome de desgaste.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es generalmente establecido por toma de biopsia por procedimientos endoscópicos (estándar de oro) o en ocasiones en la pieza quirúrgica de una resección que ocasionó un abdomen agudo que condujo al paciente a buscar atención médica de urgencia.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO Y CLASIFICACION

El método definitivo de diagnóstico es establecido por el análisis histopatológico para el cual se utiliza la clasificación de la OMS (2009). El adenocarcinoma es la histología más común es graduado de acuerdo con el porcentaje de estructuras tubulares presentes en la neoplasia Grado 1 bien diferenciado >95%, Grado 2 > 50-95% moderadamente diferenciado, Grado 3 del 5%-50% poco diferenciado, Grado 4 < 5% indiferenciado. También por el nivel de invasión los carcinomas colo-rectales pueden ser incipientes o tempranos, avanzados o metastásicos. Se define como incipiente con afección únicamente a mucosa o también submucosa, el carcinoma avanzado corresponde a la extensión a capas musculares, subserosa y serosa e incluso a órganos adyacentes, y aquellos con metástasis.

ESTADIFICACION

Se basa en el esquema descrito por TNM (AJCC 2010) tiene dos ramas: la clínica y la patológica. El número de ganglios regionales en la pieza quirúrgica con los que se considera se puede efectuar una evaluación muestra adecuada es de 12, y en número de 6 con tratamiento de inducción con quimio / radioterapia(7, 8).

MARCADORES TUMORALES

Un marcador tumoral se puede definir como un componente distinguible presente en la célula tumoral o secretada por una célula tumoral a los alrededores del tejido estromal (9)

La presencia de niveles de un marcador tumoral por arriba de la cuantificación fisiológica indica la presencia de enfermedad neoplásica, por lo que esto les confiere una utilidad en distintas áreas como son aplicadas a diagnostico precoz

(marcadores diagnósticos), aplicación pronóstica (marcador pronóstico) aplicación en eficacia al tratamiento y en vigilancia (marcadores de seguimiento) (10)

ASOCIACION DE MARCADORES TUMORALES Y CANCER DE COLON

Antígeno carcinoembrionario (ACE)

El antígeno carcinoembrionario (ACE) fue descrito por primera vez en 1965 por Gold y Freedman en el colon fetal y en los adenocarcinomas de colon en cerca del 90% de ellos aunque algunas series reportan presencia de alteraciones en cifras del 70% de los casos. Se describe ausencia del mismo en el colon de los pacientes sanos. Posteriormente se publican series de casos donde se documenta que si existe la presencia en pacientes sanos con niveles séricos bajos.

El ACE es una glicoproteína que es posible encontrarla en el endodermo primitivo y ausente en mucosa normal del adulto, fue descubierto en tejidos embrionarios y en cáncer por lo que se le otorga el nombre de antígeno carcinoembrionario. (11)

ESTRUCTURA Y FUNCION BIOLOGICA DEL ACE

El gen que codifica ACE es clasificado como un miembro de la familia de las inmunoglobulinas. Estas familias incluyen genes que codifican para proteínas de adhesión como son moléculas de adhesión 1 (ICAM-1), el gen de la familia del ACE se encuentra en cromosoma 19q y compromete 29 genes. De estos 18 se relacionan con producción de ACE, 7 de ellos pertenecen al ACE y otro 11 se presentan como un subgrupo de glicoproteínas durante el embarazo.

Cuando se ha determinado el ACE de lesiones de metástasis hepáticas es una glicoproteína que consiste en 60% de carbohidratos y un tumor molecular de 180-200 kDa.

ACE: elevación e interpretación

La elevación del ACE es sensible para el CCR, sin embargo no es específica. Puede encontrarse elevación también en algunas entidades como son neoplasias malignas de estómago, páncreas, pulmón, mama, medular de tiroides o también en entidades benignas como son cirrosis, colitis ulcerativa, pancreatitis, condiciones crónicas pulmonares como tuberculosis, empiemas, y en fumadores entre otras.(12)

Se ha realizado estudios para determinar el valor requerido para determinar el nivel fisiológico, así como para lograr una asociación de sus nivel y la enfermedad clínica al momento de la evaluación: se determinó como nivel normal en suero hasta 5ng/ml y hasta 10ng/ml en fumadores, en casos de colitis ulcerosa, cirrosis, o bronquitis crónica entre otras alteraciones benignas.

ACE EN CANCER CÁNCER COLO-RECTAL

Los valores plasmáticos en cáncer de colon se consideran como alterados cuando se encuentran por arriba de 5ng/ml. El adenocarcinoma bien diferenciado se acompaña de mayores concentraciones plasmáticas, en contraste con carcinoma poco diferenciado donde los valores son menores, inclusive normales.

ACE EN CANCER DE COLO-RECTAL METASTASICO

Un grupo sueco, en el contexto de un ensayo clínico controlado multi-céntrico con un esquema de quimioterapia para CCR metastásico, y que incluyó a 106 pacientes, exploró diferentes usos clínicos del ACE para predicción y pronóstico(13) y encontró que el ACE, especialmente cuando se utiliza en combinación con parámetros clínicos, aporta información para mejorar la precisión pronóstica: considerando toda su cohorte, los valores basales inferiores a la mediana se asociaron con mayor sobrevida. Los cambios en ACE, y otros biomarcadores evaluados, aportaron menos información de los desenlaces.

Otro estudio realizado por el grupo de Huang y colaboradores(14), de la Universidad Nacional Yang Ming exploró las variaciones del ACE durante el tratamiento sistémico en una revisión de un total de 447 pacientes con CCR metastásico (CCRm) tratados con cirugía del tumor primario seguida de la terapia sistémica en un solo centro a partir del año 2000 hasta el 2011. El grado de cambio en los niveles de ACE se expresó como la relación de ACE (post-ACE/pre-ACE) y se clasificó en cuatro grupos durante el periodo de tratamiento para una evaluación adicional. El cambio de imagen de la misma población se comparó también con la relación de ACE durante el período de tratamiento. La relación se correlacionó significativamente con diferentes regímenes de quimioterapia ($p < 0,001$), el nivel de pre-tratamiento ACE ($p < 0,001$), la invasión linfo-vascular ($p = 0,006$), y la diferenciación tumoral ($p = 0,018$). La proporción de ACE y el cambio de imagen de acuerdo con los criterios RECIST correlacionaron ambos con la supervivencia global ($p < 0,001$). Estos dos métodos para evaluar la respuesta al tratamiento tuvieron una correlación muy significativa ($p < 0,001$). La relación de ACE se encontró como un factor pronóstico confiable en CRC en etapa IV, y altamente correlacionado con la encuesta de formación de imágenes de acuerdo con los criterios RECIS(14)

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ACE se convirtió desde su descripción en un bio-marcador de uso rutinario; es claro que aporta información en relación al comportamiento de la enfermedad en nuestros pacientes, sin embargo su uso se ha limitado fundamentalmente en la detección de recurrencia de la enfermedad.

En los estudios antecedentes mencionados(13, 14) se exploró la asociación de las variaciones del ACE con la supervivencia global, medida como un lapso, pero no se ha reportó si se obtuvo un Período Libre de Enfermedad o no.

Por otro lado, Las “ventanas” de información del bio-marcador dentro de las que se les buscó una asociación con los desenlaces no fueron reportadas con precisión.

La predicción para obtener un período libre de enfermedad, la detección de respuestas que constituyan conversión a reseccabilidad de la actividad tumoral y la detección de repuestas patológicas completas, son elementos importantes en las decisiones terapéuticas y en la estratificación de los pacientes con CCRm

El ACE generalmente es utilizado para evaluaciones clínicas con la valoración de determinaciones en forma separada, sin considerar la dinámica de las concentraciones del marcador en lapsos específicos.

El desempeño de los bio-marcadores disponibles para pronóstico y detección y predicción de desenlaces es limitado.

Se conformó entonces por muestreo aleatorio un grupo de pacientes con cáncer colo-rectal representativo de la etapa con metástasis, se construyó entonces una curvas de la dinámica del ACE para cada cada paciente y se exploró la utilidad predictiva de una serie de parámetros derivados de la descripción de cada curva.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la asociación de una serie de parámetros derivados de las curvas de determinaciones de ACE, con diferentes desenlaces clínicos y patológicos de pacientes con CCRm.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Explorar el desempeño de una serie de índices elaborados a partir de la dinámica de la concentración de ACE en lapsos específicos en predicción de la existencia de un período libre de enfermedad, en un grupo de pacientes representativo del CCRm.
2. Explorar el desempeño de una serie de índices elaborados a partir de la dinámica de la concentración de ACE en lapsos específicos en predicción de conversión a reseabilidad, en un grupo de pacientes representativo del CCRm.
3. Explorar el desempeño de una serie de índices elaborados a partir de la dinámica de la concentración de ACE en lapsos específicos, en la predicción de recurrencia, en un grupo de pacientes representativo del CCRm.
4. Explorar el desempeño de una serie de índices elaborados a partir de la dinámica de la concentración de ACE en lapsos específicos en la predicción de muerte por progresión tumoral, en un grupo de pacientes representativo del CCRm.

MATERIAL Y MÉTODOS

Después de la aprobación por el comité local de ética en investigación en salud del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la unidad de investigación oncológica se llevó a cabo un estudio retrospectivo transversal donde se analizó la utilidad predictiva de los parámetros derivados de la curva de antígeno carcinoembrionario en cáncer colorectal metastásica

Se incluyeron los casos de cáncer colorectal que cumplieron con apertura de expediente clínico en nuestra unidad en el año 2013 y por lo menos contaran con una determinación de ACE

Nos basamos en el listado de pacientes con apertura de expediente en el 2013 realizando una asociación con la lista del sistema de laboratorio clínico donde los pacientes incluidos contaran con al menos una determinación de ACE, se obtuvo un número de 534 pacientes se efectuó una aleatorización para seleccionar 100 casos; de este total se conformó un subgrupo con la totalidad de los pacientes con etapa IV del cual se obtuvieron 30 pacientes siendo un número menor de lo estimado durante la realización de la fase exploratoria del protocolo se decidió aleatorizar 20 más de la lista inicial ampliando un total de muestra a 120 pacientes obteniendo al final en el subgrupo etapa IV una cifra de 34 pacientes

Se excluyeron al inicio de la revisión de expedientes a pacientes que no cumplieran con diagnóstico de cáncer CCR o con histologías distintas a adenocarcinoma.

Se realizó descripción de las características de las variables de todos los pacientes, así como el cálculo de supervivencia global y mortalidad.

Durante el análisis del modelaje de las curvas de antígeno carcinoembrionario se excluyeron aquellos pacientes que solo contaban con una o dos determinaciones de ACE ya que no otorgaban suficientes datos para la formación de una curva, siendo estos un número de 8 pacientes, se encontró que 3 de ellos se les otorgó

neoadyuvancia con quimioterapia con mala tolerancia y los otros 5 pacientes no fueron candidatos a recibir ningún tratamiento oncológico por ECOG ≥ 3 , otro paciente no fue candidato a tratamiento oncológico por insuficiencia valvular cardiaca múltiple severa y otro paciente recibió el tratamiento fuera de la unidad acudiendo solo a vigilancia en nuestra unidad por requerimiento de incapacidades laborales

Para llevar a cabo el control y la evaluación de cada paciente se utilizó un formato de recolección de datos clínicos relevantes en el cual se recabaron las variables de interés (Anexo)

Se incluyeron las variables independientes y dependientes de todos los pacientes

Se obtuvieron un total de 26 pacientes con curvas completas y datos clínicos así como sus variables requeridas para el análisis.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva, analítica, de la curva de ACE en el periodo libre de enfermedad en los casos en que este periodo fue encontrado, utilizamos SPSS versión 22.

Se aplicó análisis matemático de la curva aplicando pendiente en el modelaje de la misma durante el periodo libre de enfermedad así como se realizó cálculo del índice de variación porcentual del ACE basal y las determinaciones mensuales del ACE durante el periodo libre de enfermedad

Se realizó un análisis univariado por variable, se realizó análisis bivariado para determinar su asociación con el periodo libre de enfermedad

Se utilizó la prueba Rho de Spearman para determinar las variables asociadas con los casos que se encontró un PLE.

RESULTADOS

Del muestreo aleatorio para obtener 120 pacientes, obtuvimos un 34.28% de casos con Etapa IV con un total de 34 pacientes (grafica1). El 47.1% fueron hombres y el 52.9% mujeres. La localización del tumor primario más común fue el colon ascendente con 35.3% y la menos afectada fue colon transverso, descendente y recto superior con 5.9% por cada localización. El 52.9% pacientes presentaron sub-etapa IVA y el 47.1% sub-etapa IVB. La localización más común de la metástasis fue hepática con 55.9% del total y la menor ganglionar con 8.8%.(Tabla 1) La mediana de edad fue 60 años (rango 33-89 años).

TABLA 1 CARACTERISTICAS CLINICAS 34 PACIENTES ECIV		
CARACTERISTICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEXO		
HOMBRE	16	47.1
MUJER	18	52.9
LOCALIZACION		
ASCENDENTE	12	35.3
TRANSVERSO	2	5.9
DESCENDENTE	2	5.9
SIGMOIDES	7	20.6
RECTO SUPERIOR	2	5.9
RECTO MEDIO	4	11.8
RECTO INFERIOR	5	14.7
SUB-ETAPA		
IVA	18	52.9
IVB	16	47.1
METASTASIS LOCALIZACION		
HEPATICAS	19	55.9
PULMONARES	7	20.6
GANGLIONARES	3	8.8
CARCINOMATOSIS	5	14.7

SUPERVIVENCIA

La mediana de supervivencia fue de 17 meses. Para el período de reclutamiento comprendido entre el 2013 y el 20 de febrero del 2016, el 23.5 % de los pacientes estaban con vida en la fecha de corte final.

EDAD				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	33.00	1	2.9	2.9
	34.00	1	2.9	5.9
	40.00	1	2.9	8.8
	42.00	1	2.9	11.8
	46.00	1	2.9	14.7
	51.00	1	2.9	17.6
	52.00	3	8.8	26.5
	54.00	2	5.9	32.4
	55.00	1	2.9	35.3
	56.00	1	2.9	38.2
	57.00	1	2.9	41.2
	58.00	1	2.9	44.1
	60.00	2	5.9	50.0
	63.00	2	5.9	55.9
	65.00	1	2.9	58.8
	66.00	1	2.9	61.8
	69.00	2	5.9	67.6
	71.00	1	2.9	70.6
	73.00	1	2.9	73.5
	74.00	1	2.9	76.5
	75.00	1	2.9	79.4
	76.00	1	2.9	82.4
	79.00	3	8.8	91.2
	81.00	2	5.9	97.1
	89.00	1	2.9	100.0
Total		34	100.0	100.0

SOBREVIDA GLOBAL EN MESES			
MESES	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
1	2	5.9	5.9
2	1	2.9	2.9
4	1	2.9	2.9
5	2	5.9	5.9
7	1	2.9	2.9
8	2	5.9	8.8
9	1	2.9	2.9
10	2	5.9	5.9
11	1	2.9	2.9
12	2	5.9	5.9
13	1	2.9	2.9
17	1	2.9	2.9
18	1	2.9	2.9
19	2	5.9	5.9
20	1	2.9	2.9
24	2	5.9	5.9
26	1	2.9	2.9
27	1	2.9	2.9
29	2	5.9	5.9
33	2	5.9	5.9
34	1	2.9	2.9
36	1	2.9	2.9
38	1	2.9	2.9
NV	1	2.9	2.9
Total	34	100	100

GRUPOS DE SVG	
SVG MESES	PORCENTAJE
MENOR A 6 MESES	18
DE 7 A 12 MESES	27
DE 13 A 18 MESES	9
DE 19 A 24 MESES	15
DE 25 A 36 MESES	25
MAYOR A 37 MESES	3
NV	3
RESULTADO	100

Existencia de un PLE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	8	23.5	23.5	23.5
	NO	26	76.5	76.5	100.0
	Total	34	100.0	100.0	

PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD

Ocho pacientes (23.5%) tuvieron un período libre de enfermedad. De este grupo, en el período de seguimiento, cinco recurrieron. La mediana de la duración del PLE fue de 17 meses.

Se encontró correlación entre la existencia del un PLE (periodo libre de enfermedad) con la supervivencia.

EXISTENCIA DE PERIODO LIBRE ENFERMEDAD Y SUPERVIVENCIA				
			MUERTE	PLE
Rho de Spearman	SUPERVIVENCIA	Coeficiente de correlación	1	-1.000**
		Sig. (bilateral)	.	.
		N	14	12
	PLE	Coeficiente de correlación	-1.000**	1
		Sig. (bilateral)	.	.
		N	12	18

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

La pendiente y el nadir del período correlacionaron con la duración del PLE.

			PLE_MESES	PLE_PENDIENTE
Rho de Spearman	PLE_MESES	Coefficiente de correlación	1.000	.555**
		Sig. (bilateral)	.	.001
		N	34	34
	PLE_PENDIENTE	Coefficiente de correlación	.555**	1.000
		Sig. (bilateral)	.001	.
		N	34	34

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

			PLE_MESES	NADIR_PLE
Rho de Spearman	PLE_MESES	Coefficiente de correlación	1.000	.868**
		Sig. (bilateral)	.	.000
		N	34	34
	NADIR_PLE	Coefficiente de correlación	.868**	1.000
		Sig. (bilateral)	.000	.
		N	34	34

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

En el análisis de correlación, evaluada con Rho de Spearman se encontró asociación entre el ACE basal con la resecabilidad, así como algunas relacionadas con el periodo libre de enfermedad.

RECURRENCIA

Se encontró en 5 pacientes que llegaron a tener un periodo libre de enfermedad, en el análisis se encontró una tendencia entre ACE basal y la recurrencia

CORRELACION DE RECURRENCIA Y ACE BASAL

			BASAL_ACE	RECURRENCIA
Rho de Spearman	BASAL_ACE	Coefficiente de correlación	1,000	,407
		Sig. (bilateral)	.	,084
		N	34	19
	RECURRENCIA	Coefficiente de correlación	,407	1,000
		Sig. (bilateral)	,084	.
		N	19	19

DISCUSION

El antígeno carcinoembrionario (ACE) ha sido desde su descubrimiento una herramienta muy importante en el manejo de los pacientes con CRC: su determinación se ha situado como información en relación al comportamiento de la enfermedad en nuestros pacientes, sin embargo su uso se ha limitado fundamentalmente en la detección de recurrencia de la enfermedad.

En los estudios antecedentes mencionados(13, 14) se exploró la asociación de las variaciones del ACE con la supervivencia global, medida como un lapso, pero no se reportó como un desenlace específico el haber o no obtenido un Período Libre de Enfermedad.

Por otro lado, Las “ventanas” de información del bio-marcador dentro de las que se ha buscado una asociación con los desenlaces no han sido reportadas con precisión.

En el presente estudio, encontramos que la mediana de supervivencia fue de 17 meses, lapso relativamente largo considerando un grupo de pacientes con enfermedad avanzada. Este dato resalta también que por un lado se obtienen oportunidades de control de enfermedad pero este lapso es justamente intensivo en uso de recursos.

Para el período de reclutamiento comprendido entre el 2013 y el 20 de febrero del 2016, el 23.5 % de los pacientes estaban con vida en la fecha de corte final. Se obtuvo un PLE en ocho pacientes (23.5%), porcentaje relativamente alto y que en otros estudios se ha correlacionado muy positivamente con calidad de vida.

CONCLUSIONES

En el grupo de pacientes con CCRm atendidos en nuestro Hospital, es posible obtener un PLE en un porcentaje considerable. Tanto la pendiente como el nadir de la curva de ACE correlacionan con la existencia del PLE.

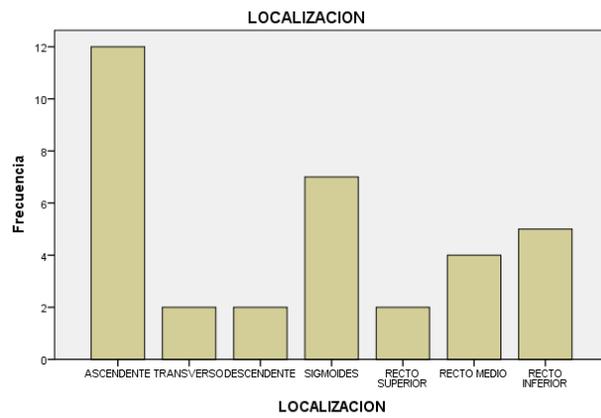
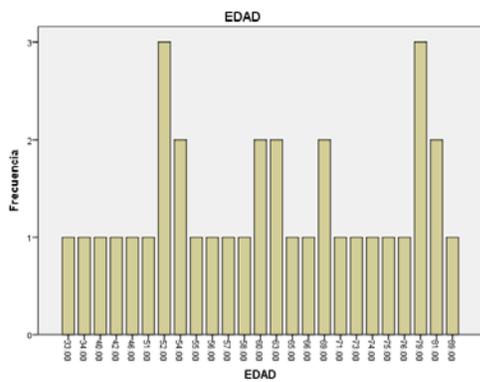
Encontramos también correlación entre la existencia de un PLE con la supervivencia global.

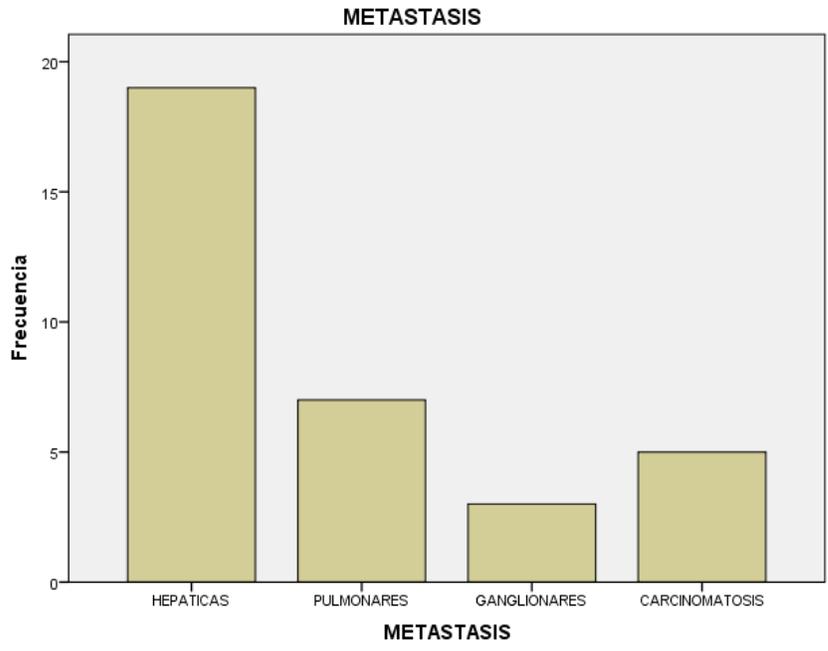
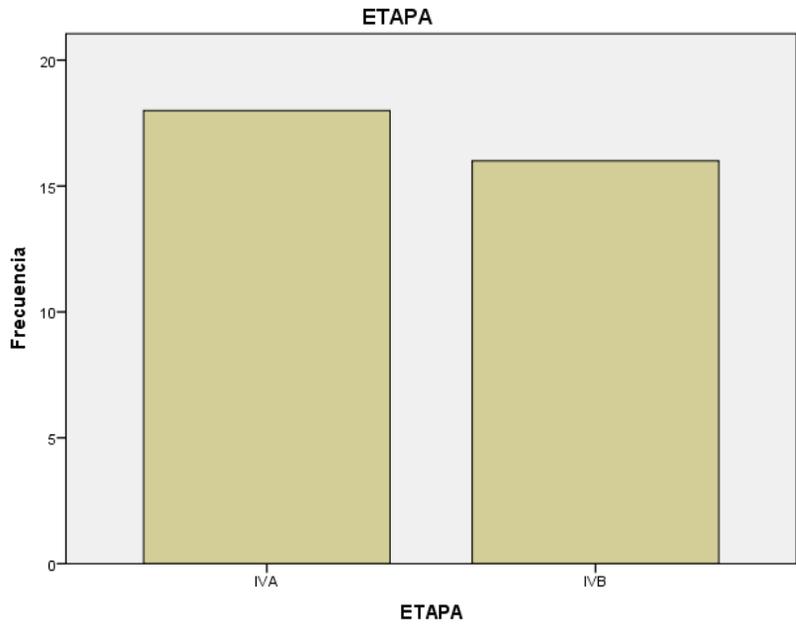
Finalmente, encontramos una tendencia clara de correlación entre la determinación basal de ACE y la posibilidad de recurrencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México.
2. Shivdasani RA. Molecular Biology of Colorectal Cancer. In: S DVLTR, editor. Cancer Principles and Practice of Oncology: Wolters Kluwer; 2015. p. 757-67.
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(4):261-8.
6. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2073-87.e3.
7. Compton CC. Optimal Pathologic Staging: Defining Stage II Disease. Clinical Cancer Research. 2007;13(22):6862s-70s.
8. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: A population-based analysis. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics. 61(2):426-31.
9. van Oosten M, Crane LMA, Bart J, van Leeuwen FW, van Dam GM. Selecting Potential Targetable Biomarkers for Imaging Purposes in Colorectal Cancer Using TArget Selection Criteria (TASC): A Novel Target Identification Tool. Translational Oncology. 2011;4(2):71-82.
10. Lech G, Slotwinski R, Slodkowski M, Krasnodebski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. World journal of gastroenterology. 2016;22(5):1745-55.
11. Gold P, Freedman SO. DEMONSTRATION OF TUMOR-SPECIFIC ANTIGENS IN HUMAN COLONIC CARCINOMATA BY IMMUNOLOGICAL TOLERANCE AND ABSORPTION TECHNIQUES. The Journal of Experimental Medicine. 1965;121(3):439-62.
12. Lim YK, Kam MH, Eu KW. Carcinoembryonic antigen screening: how far should we go? Singapore medical journal. 2009;50(9):862-5.
13. Bystrom P, Berglund A, Nygren P, Wernroth L, Johansson B, Larsson A, et al. Evaluation of predictive markers for patients with advanced colorectal cancer. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2012;51(7):849-59.
14. Huang S-C, Lin J-K, Lin T-C, Chen W-S, Yang S-H, Wang H-S, et al. Concordance of Carcinoembryonic Antigen Ratio and Response Evaluation Criteria in Solid Tumors as Prognostic Surrogate Indicators of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Chemotherapy. Annals of Surgical Oncology. 2015;22(7):2262-8.

ANEXOS





VARIABLE	CATEGORÍA	TIPO
<u>DEL PACIENTE</u>		
En la curva completa de ACE		
Determinación basal de ACE	Independiente	Escala
En la curva de ACE, en ventanas de dos, tres y cuatro meses pre-evento y post-maniobra terapéutica		
Nadir	Independiente	Escala
Pendiente	Independiente	Escala
Índice de variación	Independiente	Escala
Edad	Demográfica	Escala
Sexo	Demográfica	Categórica
<u>DE LA NEOPLASIA</u>		
Sub-etapa	Independiente	Categórica
<u>DEL TRATAMIENTO</u>		
Quimioterapia	Confusora	Categórica
Radioterapia	Confusora	Categórica
Resecabilidad Inicial del tumor primario	Confusora	Categórica
Resecabilidad inicial de la(s) metástasis	Confusora	Categórica
<u>DEL DESENLACE</u>		
Conversión a reseabilidad del tumor primario	Dependiente	Categórica
Conversión a reseabilidad de la (s) metástasis	Dependiente	Categórica
Respuesta clínica completa	Dependiente	Categórica
Respuesta patológica completa	Dependiente	Categórica
Período libre de enfermedad	Dependiente	Categórica
Lapso- período libre de enfermedad	Dependiente	Escala
Muerte	Dependiente	Categórica
Lapso-sobrevida global	Dependiente	Escala

HOJAS DE RECOLECCION DATOS

<u>PACIENTE</u>	
<u>NSS</u>	
Edad	
Sexo	
<u>NEOPLASIA</u>	
Sub-etapa	
<u>TRATAMIENTO</u>	
Quimioterapia	
Radioterapia	
Resecabilidad Inicial del tumor primario	
Resecabilidad inicial de la(s) metástasis	
<u>DEL DESENLACE</u>	
Conversión a resecabilidad del tumor primario	
Conversión a resecabilidad de la (s) metástasis	
Respuesta clínica completa	
Respuesta patológica completa	
Período libre de enfermedad	
Lapso- período libre de enfermedad	
Muerte	
Lapso-sobrevida global	

HOJAS DE RECOLECCION DATOS

<u>PACIENTE</u>	
<u>NSS</u>	
En la curva completa de ACE	
Determinación basal de ACE	
En la curva de ACE, Ventana de () meses pre-evento post-maniobra terapéutica	
Nadir	
Pendiente	
Índice de variación	