



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TÍTULO DE LA TESIS:

**DESCRIPCIÓN DE LOS CAMBIOS EN EL MICROBIOMA POR EL
TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES DEL CMN
"20 DE NOVIEMBRE"**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. JULIETA GÓMEZ AVALOS

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

ASESOR:

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

CIUDAD DE MÉXICO, 2023





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.

INDICE

INDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	7
HIPOTESIS.....	7
METODOLOGÍA.....	8
ÉTICA.....	14
RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN

Antecedentes: La disbiosis del microbioma intestinal está estrechamente relacionada con el cáncer colorrectal (CCR). Y cada vez son más claros los roles de los microorganismos intestinales que inician y facilitan el proceso de CCR. Estudios recientes han identificado algunos patógenos relacionados con el CCR como son: *Streptococcus bovis*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Peptostreptococcus anaerobius*.

Objetivo: Analizar el microbioma antes y después de tratamiento para el cáncer colorrectal en pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Método: Se incluyeron pacientes referidos al CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE, con diagnóstico de CCR etapas II-III vírgenes a tratamiento. Se realizó una historia clínica completa y la muestra se obtuvo de heces del paciente. El análisis del microbioma se realizó por reacción en cadena de la polimerasa de punto final.

Resultados: Se recabaron datos de 9 pacientes de septiembre de 2022 a enero 2023. En los que se confirmó el diagnóstico de cáncer de recto. En cuanto a la localización 2 de recto superior, 3 de recto medio y 4 de recto inferior. Se analizaron a siete mujeres y dos hombres, con una mediana de 63 años de edad. Cuatro pacientes se etapificaron como etapa clínica IIIA, 3 pacientes con etapa clínica IIIB y 2 con etapa clínica IIIC. El análisis de la microbiota se realizará en una segunda fase en los próximos meses, actualmente ya se recabaron las muestras de materia fecal y se analizará el microbioma por reacción en cadena de la polimerasa, esto con el objetivo de conocer su relación con los posibles desenlaces de los pacientes evaluados.

Palabras clave: microbioma, cáncer colorrectal, *Fusobacterium nucleatum*

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos y los microorganismos se encuentran en simbiosis y de esa manera contribuyen a la fisiología del huésped. A este consorcio microbiano asociado a humanos lo denominamos microbioma. (1)

El microbioma intestinal es la comunidad de microorganismos mejor estudiada, debido a su diversidad, abundancia y facilidad de recolección de muestras (heces). La composición y función del microbioma difieren a lo largo del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano, dependiendo de las necesidades fisiológicas de cada nicho (2).

Actualmente, se conoce que el microbioma influye en el metabolismo del huésped, la inflamación, la inmunidad y la proliferación celular, que son procesos que cuando se alteran pueden promover la carcinogénesis (3).

Definir cómo y cuándo el microbioma se relaciona con la carcinogénesis, mejorará las estrategias para la evaluación de riesgos y el desarrollo de tratamientos personalizados contra el cáncer.

Aunado a los avances en genómica, metabolómica e inmunología del CCR, los descubrimientos del microbioma probablemente nos llevarán a un nuevo ámbito de la oncología en un futuro próximo (4).

ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tipos de cáncer más frecuentes entre la población, que afecta principalmente a adultos a partir de los 50 años, aunque en los últimos años se ha reportado un aumento de su incidencia en personas más jóvenes. (5)

En el mundo se diagnostican 1,849,518 nuevos casos de CCR, lo que representa en frecuencia el tercer tipo de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer, con 880,792 muertes. En México, el CCR es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 14,900 casos nuevos cada año (5).

El 90% de los casos de CCR son esporádicos y se asocian a distintos factores de riesgo que incluyen la edad, ingesta de carnes procesadas, dieta rica en grasa y baja en fibra, tabaco, alcohol, obesidad, sedentarismo, diabetes y síndrome metabólico. Además de que es conocido que los procesos de inflamación crónica aumentan el riesgo de CCR, de los cuales el más ampliamente reconocido como un importante factor de riesgo es la

enfermedad inflamatoria intestinal. Los factores de riesgo previamente mencionados están en íntima relación con el microbioma intestinal, un fenómeno que se encuentra en continua investigación (4,8).

Resultado de la necesidad de un mayor entendimiento de la relación que existe entre el microbioma y el cáncer, en 2017 se estableció el Consorcio Internacional del Microbioma del Cáncer con el objetivo de promover la educación y la colaboración internacional en investigación (8,9).

La carcinogénesis colorrectal es un proceso muy complejo que involucra factores genéticos y ambientales. Estudios recientes han descrito que a través de diversos mecanismos, incluida la inflamación, las bacterias patógenas, las genotoxinas, el estrés oxidativo, los metabolitos y la biopelícula, están estrechamente relacionados con la microbiota intestinal (6,7)

Se ha considerado al microbioma como un "órgano olvidado" en la salud y las enfermedades humanas, pero afortunadamente esto está cambiando y cada vez se está estudiando más por su importancia en la prevención, diagnóstico y tratamiento de múltiples enfermedades, incluida el CCR (11). Recientemente se han publicado múltiples pruebas que indican que la disbiosis de la microbiota intestinal está estrechamente relacionada con el CCR. (12) Y cada vez son más claros los roles de los microorganismos intestinales que inician y facilitan el proceso de CCR. Estudios recientes han identificado algunos patógenos relacionados con el CCR como son: *Streptococcus bovis*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico*, *Fusobacterium nucleatum*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Peptostreptococcus anaerobius*. (13)

De acuerdo a un estudio que realizó un análisis de la base de datos del sistema epidemiológico de Estados Unidos (SEER) se confirmó que el pronóstico en CCR es significativamente diferente dependiendo del sitio afectado y teniendo como hallazgo que entre más cerca del ano mayor supervivencia (14).

La disbiosis intestinal es un desequilibrio en los microorganismos que conviven en el colon y recto. Una alteración en la microbiota puede contribuir a un microambiente inflamatorio, pérdida de la homeostasis y promover la progresión del CCR. (15)

En un estudio que utilizó secuenciación masiva de ácido ribonucleico (ARN) de microorganismos subunidad 16 S se determinaron las diferencias del microbioma entre los distintos tumores y se encontró que *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* eran más abundantes en los tumores de peor pronóstico. En tanto que *Faecalibacterium prausnitzzi* se encontró principalmente en el grupo con mayor supervivencia (15) al analizarlos sin haber recibido tratamiento.

En un estudio recientemente publicado en el *International Journal of Radiation Oncology*, se analizó la relación del microbioma con la tasa de respuesta posterior a terapia neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer de recto. Se reportó que *Bacteroides* tuvo una mayor asociación a pacientes que no tuvieron respuesta completa a comparación de aquellos que sí tuvieron respuesta completa (16).

Con relación a los hallazgos previos, en 2020 se publicaron en *Annals of Oncology* los resultados del análisis de 143 pacientes con cáncer de recto y su relación con la persistencia de *Fusobacterium nucleatum*. Los hallazgos confirmaron que la persistencia de *F. nucleatum* en pacientes con cáncer localmente avanzado posterior a haber recibido tratamiento con quimioterapia y radioterapia tenía una mayor tasa de recurrencia en CCR (17,18).

Finalmente, el tener un mayor entendimiento de los valores clínicos de la microbiota intestinal nos permitirá crear nuevas estrategias tratar el CCR.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha postulado que el 80% de los casos de cáncer son causados por factores ambientales, en su mayoría factores no infecciosos como la dieta y la exposición a radiación. Sin embargo recientemente se ha demostrado que existe una serie de casos de cáncer que se originan por agentes infecciosos y que de manera global sí estos casos de cáncer pudieran prevenirse (19) existirían un 26.3% menos de ellos en países en desarrollo y un 7.7% en países desarrollados.

El microbioma intestinal regula los procesos inmunológicos a través de su interacción con el huésped y puede verse afectada en los pacientes con CCR.

También se ha demostrado la relación entre el microbioma y la respuesta a las diferentes opciones de tratamiento: quimioterapia, radioterapia y cirugía.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, durante el 2021 se atendió un total de 271 pacientes con CCR (Colon 110, recto 139 y unión rectosigmoidea 22), se estima que unos 55 pacientes reciben quimiorradioterapia concomitante como parte de su tratamiento y se desconoce el papel de la microbiota en la respuesta al tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

Por lo anterior, es relevante estudiar más a detalle la participación del microbioma y su disbiosis en pacientes con CCR y la relación que tiene con el tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia).

JUSTIFICACIÓN

El CCR es la neoplasia del tracto gastrointestinal más frecuente en México.

Es conocido que la quimioterapia y radioterapia en CCR alteran el microambiente inmunológico provocando un incremento de las mutaciones y neoantígenos. Lo anterior asociado a una importante disbiosis y la presencia de *Fusobacterium nucleatum*, un microorganismo relacionado de manera significativa con el desarrollo de CCR.

Las alteraciones en el microbioma intestinal, es un fenómeno que actualmente no se ha estudiado a profundidad desde el origen o etapas clínicas vírgenes a tratamiento y la evolución de los pacientes con CCR del CMN “20 de Noviembre”.

HIPOTESIS

El tratamiento para el cáncer colorrectal modifica el microbioma de pacientes con cáncer colorrectal del CMN “20 de Noviembre.”

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar el microbioma antes y después de tratamiento para el cáncer colorrectal en pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Objetivos específicos:

1. Identificar los casos de cáncer colorrectal etapa clínica II y III, vírgenes a tratamiento (previamente sin haber recibido quimioterapia, radioterapia o cirugía).
2. Analizar el microbioma presente en heces mediante PCR punto final o secuenciación de nueva generación.

3. Comparar el microbioma del paciente virgen al tratamiento respecto a los cambios del mismo, en una fase post quimio/radioterapia (6 meses).
4. Evaluar la asociación entre la tasa de respuesta con los cambios en el microbioma
5. Evaluar la asociación entre el intervalo libre de progresión con los cambios en el microbioma
6. Evaluar la asociación entre la supervivencia global con los cambios en el microbioma

METODOLOGÍA

Diseño y tipo del estudio:

Observacional, descriptivo, longitudinal.

Población del estudio:

Pacientes con diagnóstico confirmado de CCR en etapas II-III que pertenezcan al CMN “20 de Noviembre”

Tiempo de ejecución:

12 meses a partir de aprobación por los comités institucionales y de obtener financiamiento para la ejecución del proyecto.

Esquemas de selección:

Definición de grupo control: Los pacientes fungen como su autocontrol, ya que los cambios observados se analizan en dos etapas en el tiempo.

Definición del grupo a intervenir: Pacientes con diagnóstico confirmado de CCR, vírgenes a tratamiento de quimioterapia, radioterapia y cirugía, etapa II y III.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de CCR, vírgenes a tratamiento de quimioterapia, radioterapia y cirugía, etapa II y III.
- Hombres y mujeres
- Mayores de 18 años
- Pacientes con nacionalidad mexicana
- Consentimiento informado por escrito.
- Calificación de 0 hasta 3 en la escala funcional propuesta por el Grupo de Oncología

Cooperativo del Este (“ECOG” por sus siglas en inglés)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- Pacientes con uso de antibióticos recientes (menos de 3 meses)
- Pacientes con una segunda neoplasia primaria
- Pacientes con poliposis adenomatosa familiar
- Pacientes con síndrome de Lynch
- Biopsias conservadas inadecuadamente
- Pacientes con VIH, HEPATITIS Y VPH o coinfecciones determinadas al momento del diagnóstico por interrogatorio
- Pacientes con infecciones activas
- Pacientes con enfermedad renal crónica con tasas de filtración glomerular menor a 30 ml/min
- Pacientes con antecedentes cardiacos que impidan uso de fluoropirimidinas

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente clínico incompleto
- Paciente que no brinde la muestra de materia fecal al término del tratamiento
- Muestra no probabilística, de tipo consecutivo de casos.

Descripción operacional de variables:

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición Operacional
Sexo	Cualitativa	Nominal	Mujer/Hombre	Habitual
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Habitual
Peso	Cuantitativa	Continua	Kg	Habitual
Etapa clínica	Cualitativa	Ordinal	Sistema TNM del AJCC (anexo 1)	Habitual

VARIABLES BIOLÓGICAS (grado de diferenciación del tumor)	Cuantitativa	Nominal Discreta	Bien Moderado Poco	Habitual
VARIABLES HISTOLÓGICAS PRONÓSTICAS	Cualitativa	Nominal Discreta	Presencia/ausencia Permeación linfovascular y perineural	Habitual
VARIABLES BIOLÓGICAS (tipo de órgano metastásico)	Cualitativa	Nominal	Presencia/ausencia de metástasis Ganglios, pulmón, hígado	Habitual
VARIABLE BIOLÓGICAS (número de metástasis)	Cuantitativa	Ordinaria	Número de metástasis en el órgano involucrado	Habitual
INTERVALO LIBRE DE PROGRESIÓN	Cuantitativa	Discreta	Meses	Habitual
TASA DE RESPUESTA	Cuantitativa	Discreta	Meses	Habitual
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Cuantitativa	Discreta	Meses	Habitual
MICROBIOMA	Cuantitativa	Nominal	Unidades formadoras de colonias. Tipo de Gram. Fenotipificación por PCR y/o Secuenciación masiva	Experimental

1. IDENTIFICACIÓN DE LOS CASOS DE CÁNCER COLORRECTAL. Se incluirá a todos los pacientes referidos al CMN "20 de Noviembre", ISSSTE, con diagnóstico de CCR vírgenes a tratamiento. Se realizará una historia clínica completa, y la muestra se obtendrá de heces del paciente.

2. EVALUACIÓN DE LOS FACTORES BIOLÓGICOS DE RIESGO

Diferenciación tumoral. Se estimará mediante el grado de diferenciación del tumor con base a la calificación de la escala de patología específica, aplicada al momento de la interpretación realizada por el servicio de patología.

Variable histológicas pronósticas. Permeación linfovascular y perineural, analizadas al momento de la interpretación realizada por el servicio de patología.

Tipo de órgano metastásico. Se realizará por estudios de imagen y/o resonancia magnética, con registro de características como tipo y número de órganos involucrados, así como localización, tamaño y número de lesiones metastásicas.

En una segunda fase se realizará el análisis del micrbioma

Con apoyo de la Unidad de Fluidos Corporales, realizaremos el análisis coproparasitoscópico y microbateriano por Gram.

Se registrarán las muestras conforme a la hoja de registro y se analizarán para su caracterización conforme se describe en las técnicas a continuación:

Análisis copropositoscópico. Método de Ritchie

1.- Con el aplicador de madera se coloca aproximadamente 1 gr de materia fecal en el vaso de precipitado, se añaden 10 ml de solución salina y se homogeniza.

2.- Se filtra la suspensión a través de la gasa colocada en el embudo, recogiendo el filtrado en el tubo cónico.

3.- Se centrifuga la suspensión durante 1 min a 2000 rpm.

4.- Se descanta el sobrenadante y se resuspende el sedimento con solución salina, centrifugando, decantando y resuspendiendo las veces necesarias hasta que el sobrenadante sea claro.

5.- Al último sedimento se agregan 10 ml de solución de formaldehído al 10% se mezcla y se deja reposar durante 10 min.

6.- Se añaden después 5 ml de éter, se tapan los tubos con tapones de caucho y se agitan enérgicamente durante 30 seg.

7.- Se centrifuga durante 2 min a 1500 rpm.

8.- Después de centrifugar se observan 4 etapas:

a) éter en la superficial

b) un tapón de restos fecales

c) formaldehído

d) sedimento en el fondo del tubo, conteniendo los elementos parasitarios

9.- Se introduce la pipeta Pasteur hasta la capa **d**, se extrae con cuidado una gota de sedimento y se coloca en un portaobjetos.

10.- Se le añade una gota de lugol y con uno de los ángulos del cubreobjetos se homogeniza cubriéndolo con el mismo.

11.- Se observa la preparación en el microscopio con objetivos de 10x y 40x

12.- Se anotan resultados de observación y hacer dibujos.

Coprocultivo

Las muestras de heces se procesarán para cultivo dentro de las 4-6 horas siguientes a su emisión. Si esto no es posible, es conveniente su conservación en un medio de transporte adecuado manteniéndose en refrigerador hasta su siembra. De otro modo la muestra deberá ser congelada a (-70° C) hasta que se realice la prueba.

Examen directo en fresco.

El examen microscópico directo de las heces persigue la observación de polimorfonucleares, que sugiere infección por un patógeno invasivo.

Tinción de Gram

Permite observar polimorfonucleares y flora predominante.

1. Preparar y fijar un frotis de la muestra por analizar, pasándola suavemente en la flama de un mechero.
2. Cubrir con colorante de violeta de genciana. Esperar 1 minuto.

3. Escurrir el colorante de violeta de genciana sin enjuagar y cubrir con solución de yodo/lugol. Esperar un minuto.
4. Lavar con solución de alcohol acetona hasta decolorarla. (20 segundos)
5. Esperar a que se seque y en seguida cubrir el frotis con colorante de safranina durante 45 segundos.
6. Por ultimo lavar con agua para quitar los restos del colorante.
7. Secar y observar al microscopio.

El coprocultivo, el examen en fresco y la tinción de gram se realizan mediante la preparación de una emulsión de 1-2 g de heces en solución salina fisiológica, a partir de la cual se inoculan los medios de cultivo y las tinciones o se realiza la extracción de ADN correspondiente, que se emplea en la detección de especies por PCR punto final y/o secuenciación masiva.

PCR. Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Cuando el programa haya terminado, los 0,2 ml tubos de paredes delgadas de la PCR puede ser removido y almacenado a 4 ° C.

Los productos PCR se puede detectar mediante la carga de partes alícuotas de cada reacción en los pocillos de un gel de agarosa después tinción de ADN que ha migrado a la electroforesis en gel siguiente con un agente intercalante de ADN. Si un producto de PCR está presente, el fluoróforo se intercalará entre las bases de las hebras de ADN, permitiendo bandas para ser visualizada con un iluminador UV.

TABLA I. Primers (cebadores) para detección de especies microbianas de relevancia por PCR de punto final

ESPECIE	PRIMER FORWARD Cebador sentido	PRIMER REVERSE Cebador antisentido
<i>Bifidobacterium longum</i>	5'-GGA TCC ATC AGG CTT TGC TTG G-3'	5'-GTC GCA GGA TGT CAA GAC-3'

<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5'-CCC TTC AGT GCC GCA GT-3'	5'-CGG GTA AAC TCA CTC TCG C-3'
<i>Lactobacillus</i>	5'- AGCAGTAGGGAATCT TCCA-3'	5'- CGCCACTGGTGTTCCTT CCATATA-3'
<i>Clostridium leptum</i>	5'- GCACAAGCAGTGGA GT-3'	5'- CTTCCTCCGTTTTGTC AA-3'
<i>Universal</i>	5'- TCCTACGGGAGGCA GCCAGT-3'	5'- GGACTACCAGGGTAT CTAATCCTCTT-3'

En caso de ser factible, podrá realizarse la secuenciación masiva del Microbioma, sino será suficiente el alcance de los objetivos mediante PCR punto final.

ÉTICA

Todos los participantes en el estudio firmarán previamente un consentimiento informado que permite disponer, para el presente estudio, de la información y muestras colectadas (Anexo 3). El protocolo se evaluó por los Comités de Investigación y Ética del CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE. Los procedimientos y la forma de consentimiento informado se estructuraron acorde con la Declaración de Helsinki y las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos. De acuerdo a la normatividad de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, la actual investigación se clasifica con riesgo mínimo.

RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Se utilizaron recursos humanos que involucran al personal médico de Oncología Médica del ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, además de recursos materiales básicos para recolección y análisis de la información obtenida de cada paciente incluido, incluyendo materiales de equipos de computación, papelería y accesos a registros electrónicos médicos – el software a usar es accesible mediante los servicios otorgados por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al momento de la redacción del presente no se poseen conflictos de interés por reportar.

RESULTADOS

Características	Pacientes: 9
Sexo	Masculino: 2 Femenino: 7
Edad	39-82 (Mediana 63 años)
Etapa clínica	IIIA: 4 IIIB: 3 IIIC: 2
Localización	Recto superior: 2 Recto medio: 3 Recto inferior: 4
ECOG	ECOG 1: 6 ECOG 2: 3
Tratamiento inicial	QT Neoadyuvante +QT/RT: 7 QT/RT: 2
Ciclos de QT administrados en neoadyuvancia	2 CICLOS: 2 3 CICLOS: 3 5 CICLOS: 2

Tabla 1. Características de la población. QT quimioterapia, RT radioterapia, ECOG *Eastern Cooperative Oncology Group*

Al evaluar la respuesta inicial al tratamiento con una resonancia magnética se obtuvo en 50% de los pacientes una respuesta parcial, en 16% respuesta completa y 17% se documentó con progresión de la enfermedad.

En la selección del tratamiento inicial subsecuente en 62% se realizó cirugía (resección abdomino perineal) y un 38% no completó el tratamiento debido a complicaciones como

lesión renal aguda durante la neoadyuvancia, infecciones de vías urinarias, un paciente con progresión de la enfermedad durante la QT/RT concomitante y un paciente no aceptó la cirugía.

Posterior a la realización de la resección abdomino perineal un 83% de los pacientes recibieron adyuvancia basado en capecitabine y oxaliplatino y un 17% no la recibió, entre los motivos de no haber recibido el tratamiento se encuentra un paciente que presentó infección posquirúrgica por un absceso retroperitoneal que ameritó lavado de cavidad peritoneal y uso de antibiótico intravenoso, otra paciente que por comorbilidades no fue candidata a adyuvancia.

Finalmente en enero 2023, al realizar el último análisis de datos en cuanto al seguimiento de los pacientes, 57% de los pacientes se encontraban sin evidencia de actividad tumoral y 29% (2 pacientes) con presencia de progresión de la enfermedad a distancia, en un paciente con metástasis peritoneales, hepáticas y pulmonares, en la otra paciente que no recibió adyuvancia por comorbilidades presentó progresión por la evidencia de metástasis pulmonares.



Gráfica 1.



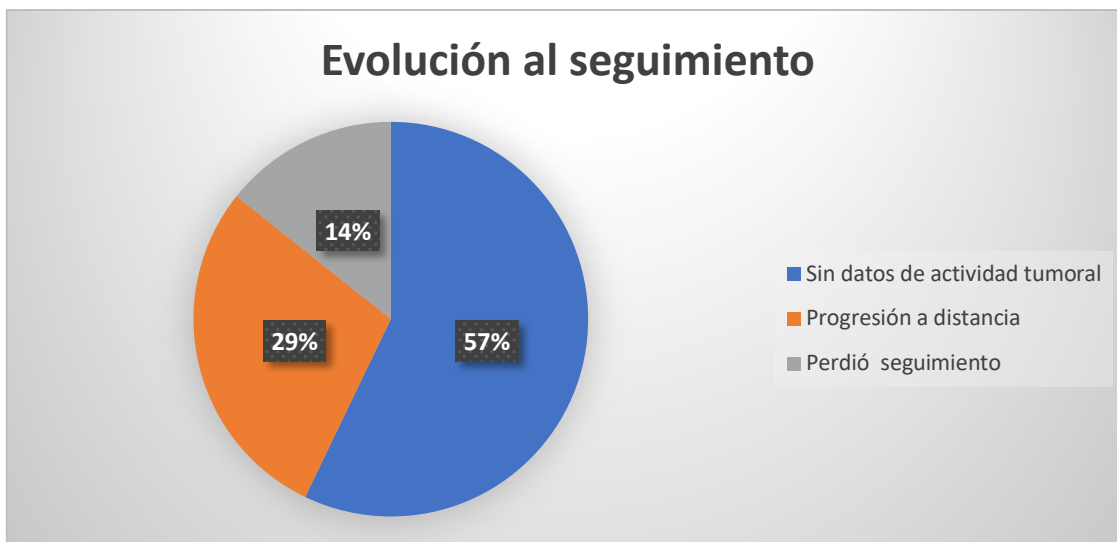
Gráfica 2.



Gráfica 3.



Gráfica 4.



Gráfica 5.

DISCUSIÓN

En México, el CCR es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con 14,900 casos nuevos cada año. La importancia de realizar esta primera fase del estudio es tener un mejor conocimiento y entendimiento de las características de la población que se atiende en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre "ISSSTE".

Se recabaron los datos de 9 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (IIIA, IIIB y IIIC), en su mayoría de recto inferior (4 pacientes), con una mediana de edad de 63 años. El riesgo de padecer CCR en cualquier persona es de 4.2% durante su vida. Este riesgo se incrementa a partir de los 45 años, con un pico entre los 65 y 75 años.(5) En pacientes más jóvenes el CCR tiene un comportamiento más agresivo, como lo ejemplifica el caso de una de las pacientes analizadas con 39 años de edad al momento del diagnóstico que durante el tratamiento con QT/RT concomitante presentó progresión de la enfermedad a distancia (pulmones) **Gráfica 2.**

El tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado está en continua evolución, se están estudiando diferentes secuenciaciones de quimioterapia, radioterapia y cirugía (21); lo anterior con el propósito de tener mejor tasas de respuestas patológicas, menor porcentaje de recurrencia local y a distancia.(22) Además de la aparición de los inhibidores de punto de control (pembrolizumab y dostarlimab) en la neoadyuvancia de cáncer colorrectal en ensayos clínicos fase II. (23,24)

En el actual estudio únicamente se incluyeron pacientes tratados con ciclos largos de radioterapia **Gráfica 1**, en un futuro sería interesante conocer la respuesta y tolerancia a los ciclos cortos de radioterapia en nuestros pacientes.

Un tópico que requiere más respuestas son los factores involucrados en la progresión de la enfermedad. En el seguimiento del estudio 57% de los pacientes se mostraron sin datos de actividad tumoral y un 29% tuvo progresión de la enfermedad **Gráfica 5**. Algunos estudios comentan que además de estar relacionado con el tratamiento otorgado, un punto que requiere mayor investigación es el microbioma, ya que se ha reportado que *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* son más abundantes en los tumores de peor pronóstico.(15)

Además se ha reportado que el microbioma en el tumor primario también tiene una posible relación con una mejor respuesta a los inhibidores de punto de control. (24) Por la necesidad de tener un mejor entendimiento del microbioma y cáncer colorrectal se creó el grupo internacional OPTIMISTICC *Opportunity To Investigate the Microbiome's Impact on Science and Treatment In Colorectal Cancer*, dentro de sus objetivos se encuentran mapear el microbioma del cáncer colorrectal, desarrollar terapias dirigidas al microbioma para el cáncer colorrectal y difusión académica. (25)

CONCLUSIONES

En las últimas décadas el pronóstico del cáncer de recto localmente avanzado ha mejorado considerablemente.(26) A través de mejores estudios diagnósticos como la resonancia magnética, nuevas técnicas de radioterapia combinados con esquemas de quimioterapia, que permiten mejores resultados quirúrgicos (mayores respuestas patológicas completas). Es necesario seguir explorando el manejo integral que reciben nuestros pacientes y tener en la mira las futuras perspectivas de tratamiento como son la estrategia *watch and wait* para preservación de órgano, la terapia neoadyuvante total y la inmunoterapia combinada con quimioterapia. Otras perspectivas futuras pudieran ser la investigación de biomarcadores como el microbioma para individualizar y predecir la eficacia del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJM, Relman DA. The Application of Ecological Theory Toward an Understanding of the Human Microbiome. *Science*. 2012 Jun 6;336(6086):1255–62.
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology* [Internet]. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991899/>
3. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer* [Internet]. 2013 Oct 17 [cited 2019 Oct 17];13(11):800–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc3610>
4. Lopez LR, Bleich RM, Arthur JC. Microbiota Effects on Carcinogenesis: Initiation, Promotion, and Progression. *Annual Review of Medicine*. 2021 Jan 27;72(1):243–61.
5. Torrecillas-Torres L, Cervantes-Sánchez G, Adame-González I, Bornstein-Quevedo L, Calderillo-Ruiz G, Cárdenas-Cárdenas E, et al. Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto en México. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2021 Nov 5];18(4). Available from: https://www.gamo-smeo.com/files/es/gamo_19_18_4_265-332.pdf
6. Shang F-M, Liu H-L. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2018 Mar 15;10(3):71–81.
7. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2019 Oct;
8. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA, Cunningham D, Jobin C, Brown R, et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut*. 2019 May 15;68(9):1624–32.
9. Hekmatshoar Y, Rahbar Saadat Y, Hosseiniyan Khatibi SM, Ozkan T, Zununi Vahed F, Nariman-Saleh-Fam Z, et al. The impact of tumor and gut microbiotas on cancer therapy: Beneficial or detrimental? *Life Sciences* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Dec 10];233:116680. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432051930606X>

10. Liu J, Liu C, Yue J. Radiotherapy and the gut microbiome: facts and fiction. *Radiation Oncology*. 2021 Jan 13;16(1).
11. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2020 Nov 30;11.
12. Park CH, Eun CS, Han DS. Intestinal microbiota, chronic inflammation, and colorectal cancer. *Intestinal Research*. 2018;16(3):338.
13. Ervin SM, Ramanan SV, Bhatt AP. Relationship Between the Gut Microbiome and Systemic Chemotherapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Feb 6;65(3):874–84.
14. Xi Y, Yuefen P, Wei W, Quan Q, Jing Z, Jiamin X, et al. Analysis of prognosis, genome, microbiome, and microbial metabolome in different sites of colorectal cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2019 Oct 29;17(1).
15. Toor D, Wasson MK, Kumar P, Karthikeyan G, Kaushik NK, Goel C, et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 May 16 [cited 2021 Jan 31];20(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567003/>
16. Wei Z, Cao S, Liu S, Yao Z, Sun T, Li Y, et al. Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism. *Oncotarget*. 2016 Jun 15;7(29):46158–72.
17. Jang B-S, Chang JH, Chie EK, Kim K, Park JW, Kim MJ, et al. Gut Microbiome Composition Is Associated with a Pathologic Response After Preoperative Chemoradiation in Patients with Rectal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2023 Feb 6];107(4):736–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315676/>
18. Serna G, Ruiz-Pace F, Hernando J, Alonso L, Fasani R, Landolfi S, et al. *Fusobacterium nucleatum* persistence and risk of recurrence after preoperative treatment in locally advanced rectal cancer. *Annals of Oncology*. 2020 Oct;31(10):1366–75.
19. Rositch AF. Global burden of cancer attributable to infections: the critical role of implementation science. *The Lancet Global Health*. 2020 Feb;8(2):e153–4.

20. Fleiss, J. L., et al. 2003. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. Third Edition. John Wiley & Sons. New York.
21. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* [Internet]. 2022 Oct 25 [cited 2022 Oct 26];0(0). Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04192-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04192-8/fulltext)
22. Bahadoer RR, Dijkstra EA, Etten B van, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2021 Jan 1;22(1):29–42. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30555-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30555-6/fulltext)
23. Ludford K, Ho WJ, Thomas JV, Raghav KPS, Murphy MB, Fleming ND, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jan 9 [cited 2023 Feb 6];JCO2201351. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36623241/>
24. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 5;
25. Optimisticc | Cancer Grand Challenges [Internet]. optimisticc.org. [cited 2023 Feb 6]. Available from: <https://optimisticc.org>
26. Zwart WH, Hotca A, Hospers GAP, Goodman KA, Garcia-Aguilar J. The Multimodal Management of Locally Advanced Rectal Cancer: Making Sense of the New Data. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022 Jul;(42):264–77.