

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO
(APE) EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO Y
CÁNCER DE CÉRVIX”**

Por

DR. CARLOS JAVIER RODRÍGUEZ ÁLVAREZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

MONTERREY, MÉXICO

DICIEMBRE, 2019

**“DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO (APE) EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER
DE OVARIO Y CÁNCER DE CÉRVIX”**

Aprobación de la tesis:

**Dr. C. Miguel Angel Elizondo Riojas
Director de tesis**

**Dr. C. Diana Cristina Pérez Ibanez
Co-director de tesis**

**Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza
Servicio de Oncología**

**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología**

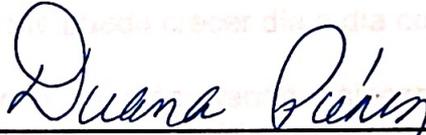
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

**"DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO (APE) EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER
DE OVARIO Y CÁNCER DE CÉRVIX"**

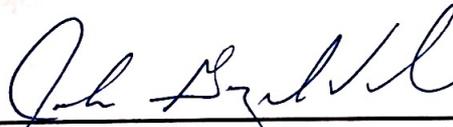
Aprobación de la tesis:



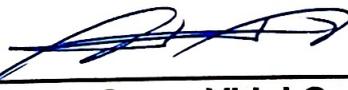
**Dr. C. Miguel Angel Elizondo Riojas
Director de tesis**



**Dr. C. Diana Cristina Pérez Ibañez
Co-director de tesis**



**Dr. José Luis González Vela
Coordinador de Enseñanza
Servicio de Oncología**



**Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a Dios, por la bendición de la vida y a toda mi familia por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal del Servicio de Oncología del Hospital Universitario y a todo el personal del Laboratorio de Investigación Básica Clínica (LIBAC) del Centro Universitario contra el Cáncer, por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme realizar todo el proceso investigativo dentro de su establecimiento educativo.

De igual manera mis agradecimientos a la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, a mis profesores quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Miguel Ángel Elizondo Riojas, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIAS

A mis padres por sus consejos y su apoyo incondicional.

A mi esposa Cecilia por su cariño, apoyo y calidez día a día.

A mis hijas Valentina y Valeria por ser mi razón de vida y superación.

A mis maestros que han aportado lo mejor para mi formación como persona y médico.

A Dios por guiarme siempre en esta noble profesión.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1. RESUMEN.....	1
Capítulo 2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1 Datos y cifras de cáncer a nivel mundial-----	2
2.2 Epidemiología del cáncer en México -----	3
2.3 Epidemiología del cáncer de ovario -----	4
2.4 Epidemiología del cáncer de cérvix -----	7
2.5 Antígeno Prostático Específico -----	10
2.6 APE en cáncer de Ovario-----	11
2.7 APE en cáncer de Cérvix-----	12
2.8 APE en otras neoplasias -----	12
2.9 Biomarcadores -----	13
Capítulo 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
Capítulo 4. JUSTIFICACIÓN.....	16
Capítulo 5. HIPÓTESIS	17
Capítulo 6. OBJETIVOS.....	18
6.1 Objetivo general-----	18
6.2. Objetivos específicos-----	18
Capítulo 7. MATERIAL Y MÉTODOS	19
7.1 Población de Estudio -----	19
7.2 Criterios de Inclusión -----	19
7.3 Tamaño de Muestra -----	20
7.4 Variables a estudiar -----	20
7.5 Estrategia general-----	20
7.6 Confidencialidad -----	21
7.7 Plan de Análisis Estadístico -----	21
Capítulo 8. RESULTADOS	22
Capítulo 9. DISCUSIÓN.....	30
Capítulo 10. CONCLUSIÓN	32
Capítulo 11. ANEXOS.....	33
11.1 Aprobación por el Comité de Ética -----	34

11.2 Carta de Consentimiento Informado-----	35
Capítulo 12. BIBLIOGRAFÍA.....	43
Capítulo 13. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	46

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1. Parámetros clínicos evaluados	10
2. Tabla 2. Diagnóstico molecular.....	20
3. Tabla 3. Análisis Estadístico.....	25
4.	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia y Mortalidad en cáncer de ovario estimadas para 2019 y gráficas de su comportamiento a través de los años, así como sobrevida a 5 años en Estados Unidos de América. Tomado de Base de Datos del SEER.....	5
Figura 2. Porcentaje de casos de cáncer de ovario por etapa clínica al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.	5
Figura 3. Porcentaje de sobrevida a 5 años según etapa clínica en pacientes con cáncer de cérvix. Tomado de Base de Datos del SEER.	6
Figura 4. Porcentaje de nuevos casos por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.....	6
Figura 5. Porcentaje de muertes por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad a la defunción. Tomado de Base de Datos del SEER.....	7
Figura 6. Incidencia y Mortalidad en cáncer de cérvix estimadas para 2019 y gráficas de su comportamiento a través de los años, así como sobrevida a 5 años en Estados Unidos de América. Tomado de Base de Datos del SEER.....	8
Figura 7. Porcentaje de casos de cáncer de cérvix por etapa clínica al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.	9
Figura 8. Porcentaje de sobrevida a 5 años según etapa clínica en pacientes con cáncer de cérvix. Tomado de Base de Datos del SEER.	9
Figura 9. Porcentaje de nuevos casos por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.....	10
Figura 10. Porcentaje de muertes por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad a la defunción. Tomado de Base de Datos del SEER.....	10

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

(orden alfabético)

C: Citocina

mg: miligramos

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

T: Timina

Capítulo 1. RESUMEN

El cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar de incidencia en mujeres mexicanas, además es una de las principales causas de muerte, hasta el momento no contamos con biomarcadores séricos de detección oportuna. El cáncer de ovario, aunque menos frecuente que el cáncer de cérvix, cobra relevancia debido al diagnóstico habitual en etapas tardías por la falta de datos clínicos tempranos. Existe un marcador tumoral (antígeno CA-125) muy utilizado en el cáncer de ovario como biomarcador pronóstico y de respuesta al tratamiento, sin embargo, no se recomienda su uso como tamizaje debido a su baja sensibilidad.

Se ha identificado que el antígeno prostático específico (APE) está aumentado en pacientes con cáncer de ovario, sin embargo han sido estudios con pocas pacientes y se desconocen sus implicaciones pronósticas con exactitud, por lo que se requieren futuros ensayos clínicos.

Objetivo. Identificar si el APE es un posible biomarcador de detección temprana en mujeres con cáncer de ovario y cáncer de cérvix.

Métodos. Se determinaron los niveles séricos de APE libre, APE total y la relación de APE libre / APE total en mujeres con cáncer de ovario y en mujeres con cáncer de cérvix, se correlacionarán con los niveles de mujeres sin un diagnóstico de cáncer.

La identificación de nuevos biomarcadores séricos para una detección temprana y pronóstico en mujeres con cáncer de ovario y cáncer de cérvix, permitirá aumentar la tasa de éxito de los tratamientos existentes y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Capítulo 2. INTRODUCCIÓN

El término cáncer agrupa varias enfermedades caracterizadas por el crecimiento, división y diseminación descontrolada de células anormales. En condiciones normales las células se dividen y mueren durante un periodo de tiempo programado. Sin embargo, la célula cancerosa o tumoral “pierde” la capacidad para morir y se divide casi sin límite, formando cúmulos de células malignas denominadas “tumores” o “neoplasias”, que en su expansión pueden destruir y sustituir a los tejidos normales[1].

2.1 Datos y cifras de cáncer a nivel mundial

A nivel mundial el cáncer es considerado la segunda causa de muerte; en 2015, se reportaron 8.8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad.

Casi el 70% de las defunciones por cáncer ocurren en países subdesarrollados. Alrededor de 30% de las muertes por cáncer se relaciona con los cinco principales factores de riesgo modificables (estilo de vida): obesidad, ingesta reducida de frutas y verduras, sedentarismo, consumo de tabaco y consumo de alcohol.

El tabaquismo es considerado el factor de riesgo más importante y se le atribuye hasta el 22% de las muertes por cáncer.

Las infecciones oncogénicas, como las ocasionadas por el Virus del Papiloma Humano y virus de la hepatitis son responsables del 25% de los casos de cáncer en los países de ingresos medios y bajos.

La detección de cáncer en etapas avanzadas y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. En 2017, solo el 26% de los países

subdesarrollados contaban con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30%.

El impacto económico del cáncer alto y va en ascenso. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US\$ 1.16 billones [2].

2.2 Epidemiología del cáncer en México

En México, el cáncer se ha mantenido en segundo o tercer puesto como una de las principales causas de muerte, para el año 2013 el país presentaba una tasa de mortalidad de 66.37 por 100,000 habitantes, los estados del norte del país como son Chihuahua, Sonora, Nuevo León presentan tasas por encima de 75 por 100 mil habitantes, siendo los sitios con mayor número de muertes debidas a neoplasias junto con la Ciudad de México y Veracruz (77.16 y 76.04 por 100,000 habitantes respectivamente), Tlaxcala, Estado de México y Guerrero se presentan como los estados con menores tasas de mortalidad debidas al cáncer (≤ 54 por 100 mil habitantes); para ese mismo año la mortalidad fue mayor en hombres que en mujeres (66 vs 64.71 por 100,000 habitantes), al analizar por grupo de edad, de los 30 a los 59 años en las mujeres es en donde se presentan tasa de mortalidad mayores.

De manera global entre mayor es la edad mayor es la tasa de mortalidad. Las principales neoplasias causantes de mortalidad para 2014 en población femenina fueron cáncer de mama (15.3%), cérvico-uterino (10.4%), hígado y vías biliares (8.0%) y estómago (7.0%), en hombres, próstata (16.7%), traque, bronquios y pulmón (11.3%), estómago (8.1%) e hígado y vías biliares (7.9%) fueron los que mayormente provocaron fallecimientos[3].

2.3 Epidemiología del cáncer de ovario

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal y es la séptima causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo[4]. En Estados Unidos de América para 2019 se estima una incidencia de 22,530 nuevos casos, que representan el 1.3% de todos los nuevos casos de cáncer. Se estiman 13,980 defunciones en 2019, representando el 2.3% de todas las defunciones por cáncer. El porcentaje de sobrevivientes a 5 años es del 47.6%. La mayoría se diagnostican en etapa metastásica (59%) y solo el 15% en etapa localizada y el 21% en etapa regional. La mediana de edad al diagnóstico es de 63 años y la mediana de edad a la muerte de 70 años (ver figuras) [5].

En México, el cáncer de ovario representa el 5,3% de los nuevos diagnósticos de cáncer al año y el 21% de los cánceres ginecológicos. Los estados con una mayor incidencia de esta enfermedad son: Nuevo León, Estado de México y Distrito Federal[6]. En el Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) en Nuevo León se atiende entre 30 y 50 casos nuevos por año.

Los pobres resultados clínicos principalmente provienen debido a que un alto porcentaje de los casos se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad, esto debido a la falta de métodos de detección eficaces y la aparición frecuente de la quimio-resistencia. Por lo tanto, se necesitan métodos de diagnóstico temprano para disminuir la mortalidad de esta enfermedad[4].

Estimated New Cases in 2019	22,530
% of All New Cancer Cases	1.3%
Estimated Deaths in 2019	13,980
% of All Cancer Deaths	2.3%

Percent Surviving 5 Years
47.6%
2009-2015

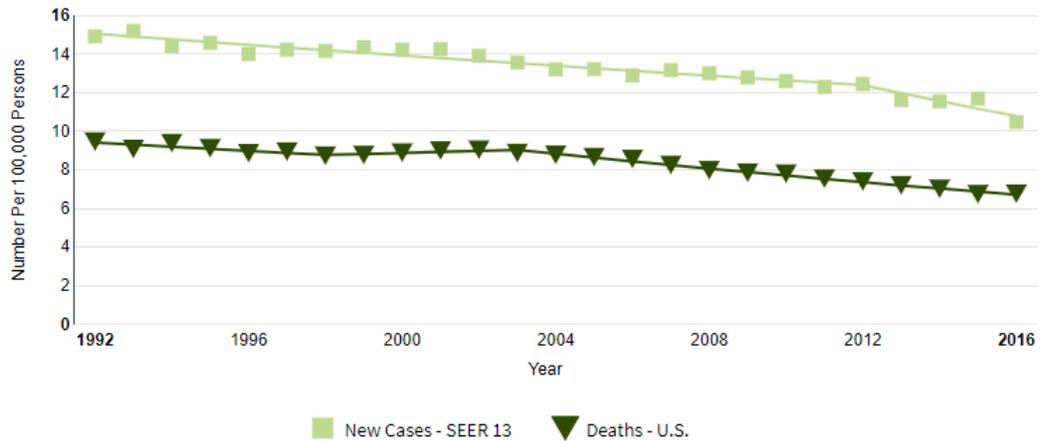


Figura1. Incidencia y Mortalidad en cáncer de ovario estimadas para 2019 y gráficas de su comportamiento a través de los años, así como sobrevida a 5 años en Estados Unidos de América. Tomado de Base de Datos del SEER.

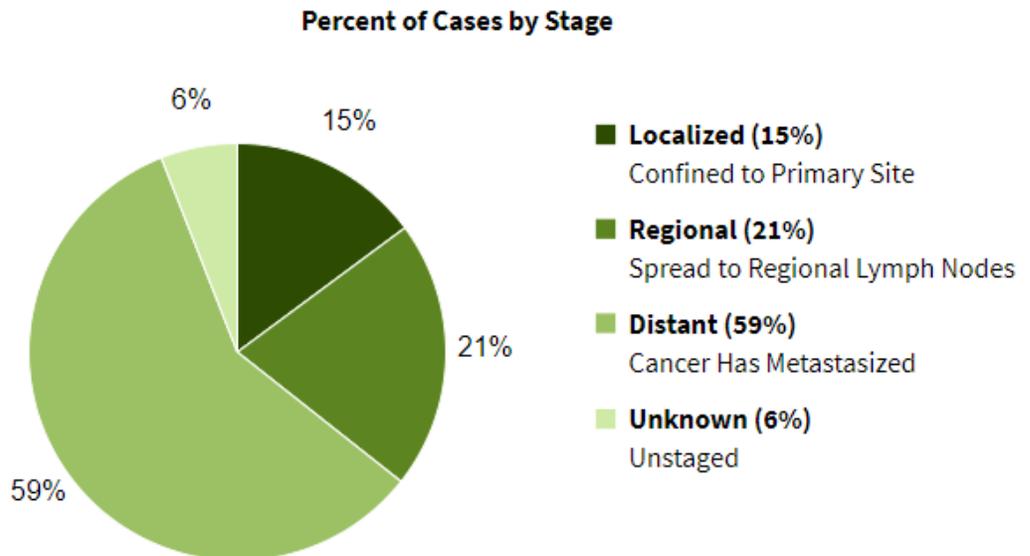


Figura 2. Porcentaje de casos de cáncer de ovario por etapa clínica al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.

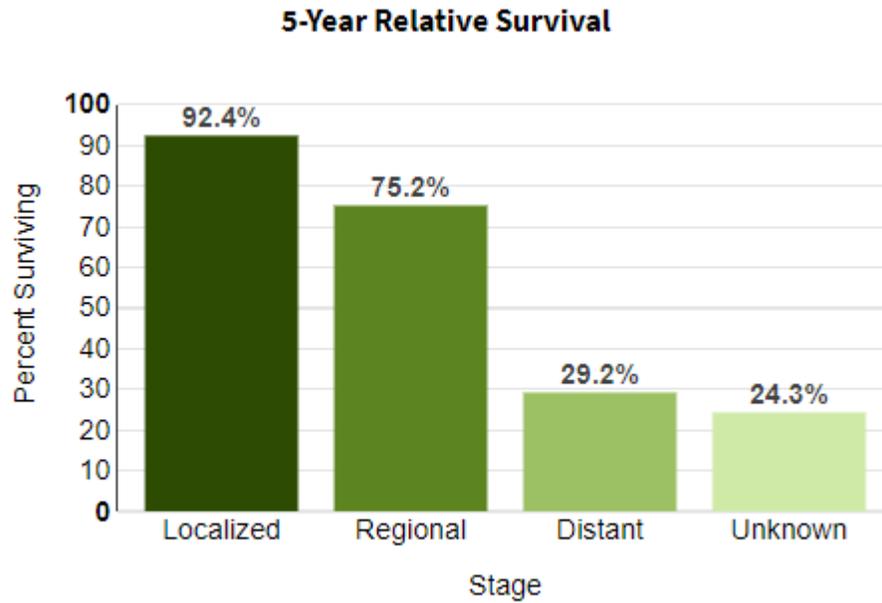


Figura 3.

Porcentaje de sobrevivencia a 5 años según etapa clínica en pacientes con cáncer de cérvix. Tomado de Base de Datos del SEER.

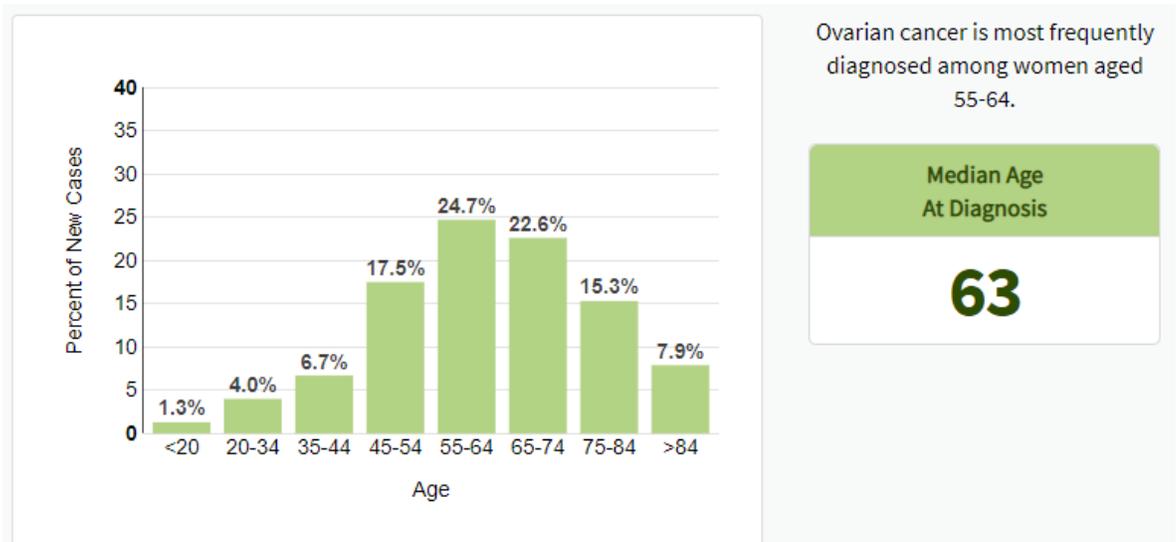


Figura 4. Porcentaje de nuevos casos por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.

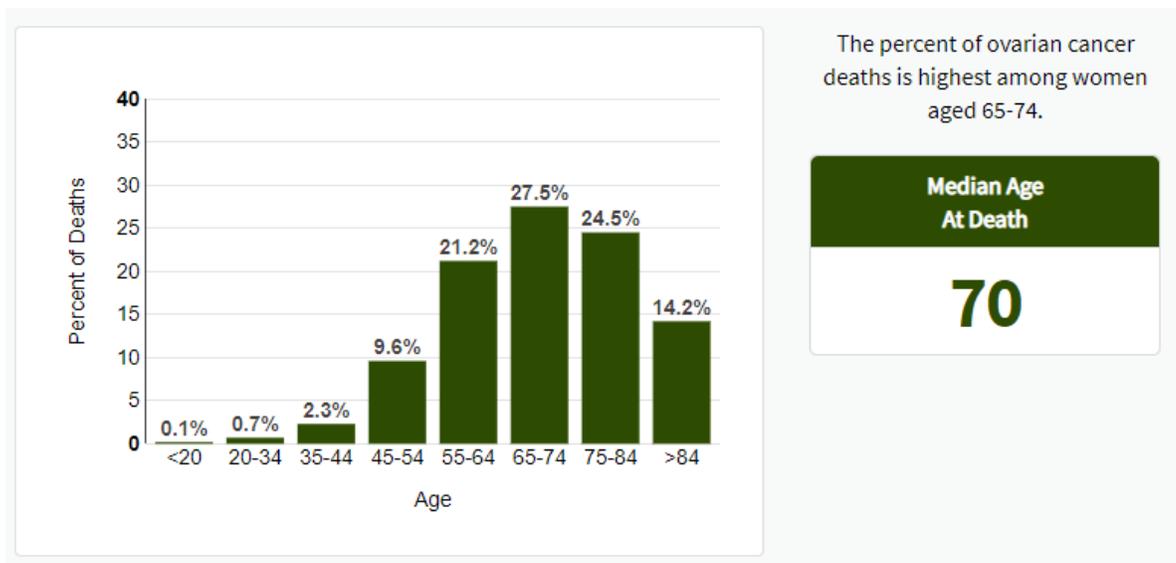


Figura 5. Porcentaje de muertes por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad a la defunción. Tomado de Base de Datos del SEER.

2.4 Epidemiología del cáncer de cérvix

El Cáncer de cérvix es el tercer cáncer más común en mujeres a nivel mundial, y ocupa el cuarto nivel en mortalidad. La incidencia mundial promedio es de 14 casos por cada 100,000 mujeres. En Estados Unidos de América para 2019 se estima una incidencia de 13,170 nuevos casos, que representan el 0.7% de todos los nuevos casos de cáncer. Se estiman 4,250 defunciones en 2019, representando el 0.7% de todas las defunciones por cáncer.

El porcentaje de sobrevivientes a 5 años es del 65.8 %. La mayoría se diagnostican en etapas localizada o locorregional (44% y 36 % respectivamente) y solo el 15% como enfermedad metastásica de inicio. La mediana de edad al diagnóstico es de 50 años (ver figuras)[7]. En México la incidencia es de 23.3 casos y la mortalidad de 8.1 por cada 100,000 mujeres; ocupando el segundo lugar en incidencia y mortalidad por Cáncer en la población femenina[7]. En el CUCC se atienden entre 140 y 160 nuevos casos por año.

Alrededor de un 90% de los casos se asocian a infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)[8].

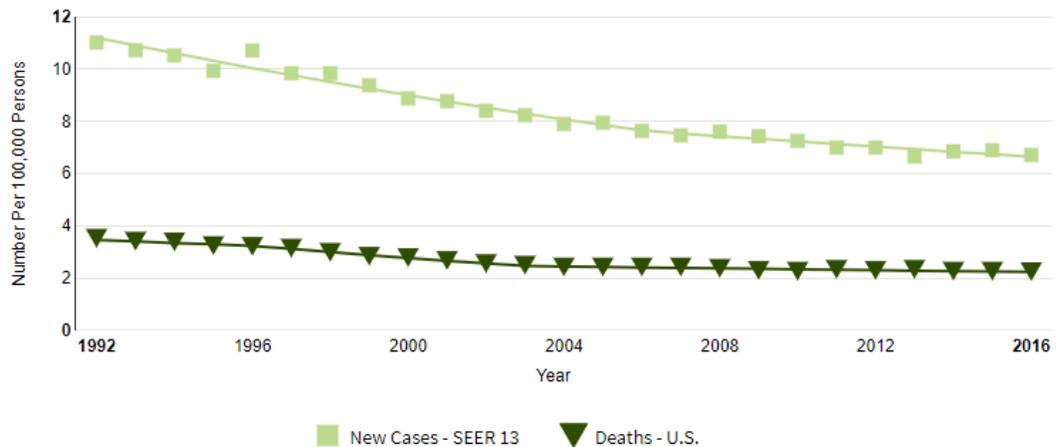
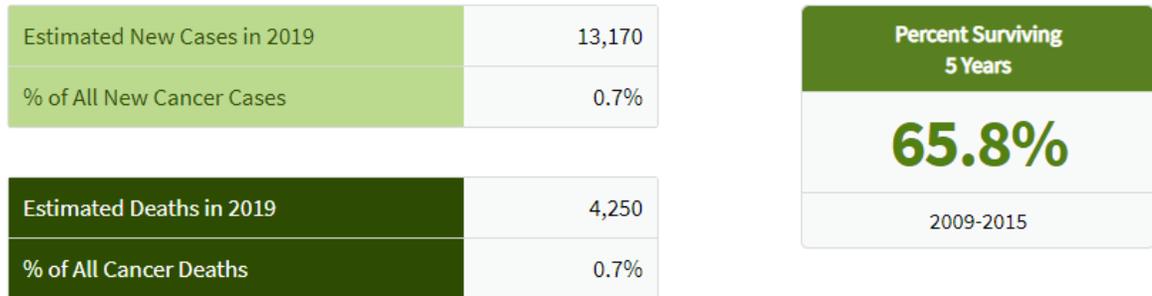


Figura 6. Incidencia y Mortalidad en cáncer de cérvix estimadas para 2019 y gráficas de su comportamiento a través de los años, así como sobrevida a 5 años en Estados Unidos de América. Tomado de Base de Datos del SEER.

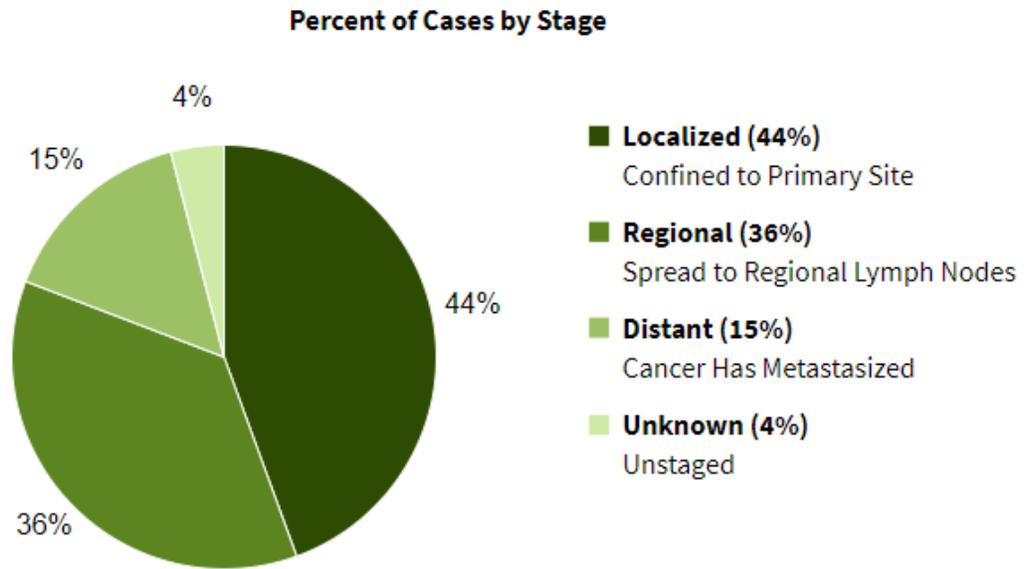


Figura 7. Porcentaje de casos de cáncer de cérvix por etapa clínica al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.

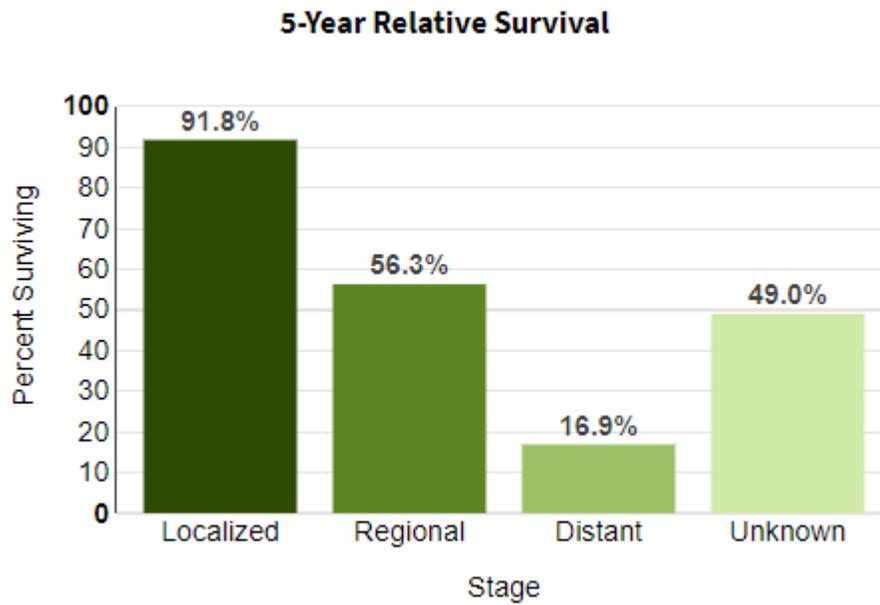


Figura 8. Porcentaje de sobrevivencia a 5 años según etapa clínica en pacientes con cáncer de cérvix. Tomado de Base de Datos del SEER.

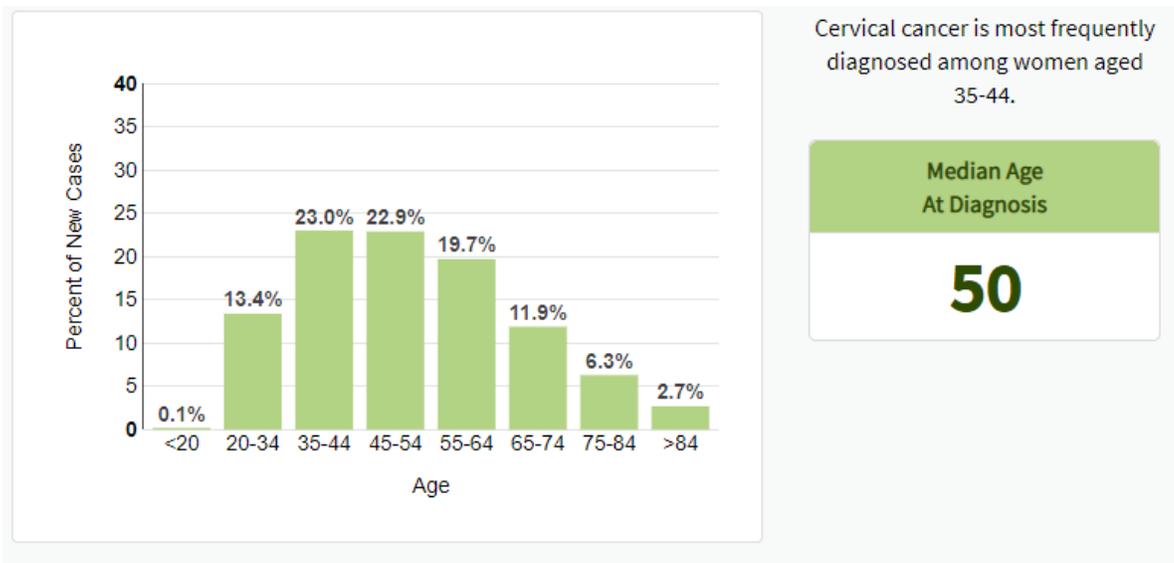


Figura 9. Porcentaje de nuevos casos por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad al diagnóstico. Tomado de Base de Datos del SEER.

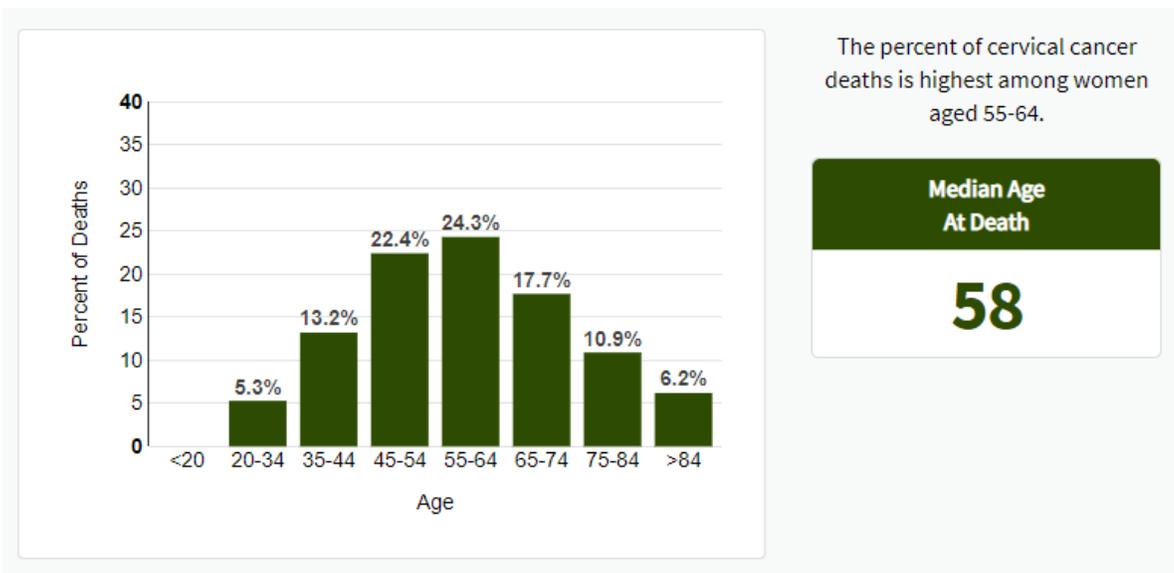


Figura 10. Porcentaje de muertes por grupos de edad en pacientes con cáncer de cérvix y mediana de edad a la defunción. Tomado de Base de Datos del SEER.

2.5 Antígeno Prostático Específico

El Antígeno Prostático Específico (APE) es una serin proteasa que pertenece a la familia de las kalikreinas, tiene un peso molecular de 30 kDa[9], y es

producido principalmente por la próstata. El APE posee dos formas predominantes en el suero humano: el f-APE (del inglés free-APE) o la forma libre y la que se une de manera covalente al inhibidor de serin proteasas α -1-antiquimiotripsina (APE-ACT) (ver figura 1)[9], [10].

El APE total (t-APE) es la suma de ambas formas[9]. El APE es un marcador sérico importante para el diagnóstico y seguimiento en el cáncer de próstata[11]. Aunque el APE se creía que era producido de manera específica por la próstata, estudios recientes apuntan a que el APE se produce en otros tejidos como: mama, ovario, pulmón, páncreas, colon, riñón e hígado, entre otros, tanto en hombres como en mujeres[12], [13].

Figura 1. Formas séricas de APE en hombres. Tomado de Pérez-Ibave, D. C., Burciaga-Flores, C. H., & Elizondo-Riojas, M. Á. (2018). Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic cancer: A review. *Cancer epidemiology*, 54, 48-55

2.6 APE en cáncer de Ovario.

El APE se ha detectado en cáncer de ovario tanto en tumor primario como en cáncer metastásico proveniente de mama[14], [15]. En un estudio realizado en 16 pacientes con tumor primario de ovario se encontró una media en los niveles de APE de tumor de 0.014 ng por mg de tejido tumoral a diferencia del cáncer mama que tuvo una media de 0.31 ng por mg de tejido tumoral, lo que indica que las pacientes con cáncer de ovario producen una menor cantidad de APE, por lo que se requieren técnicas más sensibles para medir estos bajos niveles.

Kucera et al sugieren que el APE es un factor pronóstico favorable en cáncer de ovario. Sin embargo, esto solo fue demostrado en dos pacientes con cáncer de mama metastásico a ovario, por lo que se requieren más estudios al respecto[14].

2.7 APE en cáncer de Cérvix

Hasta el momento no se ha reportado en la literatura la determinación de APE en mujeres con cáncer de cérvix.

2.8 APE en otras neoplasias

Se ha investigado la inmunorreactividad del APE en mujeres con cáncer de mama y su asociación con la sobrevida. En un estudio se analizó la inmunorreactividad del APE en el tumor y consideró positiva niveles mayores a 0.03 ng/mg. La inmunorreactividad positiva del APE se relacionó con etapas clínicas más tempranas, tumores pequeños y expresión de receptores de estrógenos.

El riesgo de recurrencia de las mujeres con inmunorreactividad positiva del APE fue más bajo en comparación con las mujeres con inmunorreactividad negativa siendo estadísticamente significativo (HR de 0.34, $p=0.03$), sin embargo el riesgo de muerte no fue diferente estadísticamente[16].

También se ha comparado el APE en tejido tumoral con el APE sérico en lesiones mamarias, así como la inmunorreactividad del APE en lesiones benignas y lesiones malignas, no encontrando una correlación entre la expresión del APE entre los 2 grupos, el límite de detección del APE era 0.004ng/ml, por lo que probablemente se necesita de una técnica ultrasensible para la detección y cuantificación del APE[17].

En otro estudio se demostró un aumento del APE libre y total en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, comparado con mujeres sanas, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$), también se descubrió que tanto el APE libre y total presentaron una disminución significativa posterior al

procedimiento quirúrgico de resección tumoral ($p < 0.001$). Los niveles de APE total y libre fueron más elevados en pacientes jóvenes menores de 50 años, premenopáusicas y etapas clínicas tempranas[18].

Se realizaron mediciones de APE sérico total y libre en 75 mujeres con cáncer colorrectal comparándolas con mujeres sanas, encontrando que las mujeres con cáncer colorrectal tenían niveles de APE libre más elevados con significancia estadística ($p = 0.006$); en la concentración del APE total no hubo diferencias ($p = 0.375$)[19].

2.9 Biomarcadores

Existen biomarcadores tumorales (molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo y es un signo de un proceso normal o anormal, o de una afección o enfermedad) los cuales son frecuentemente producidos por el propio organismo en respuesta al tumor y proporcionan el material biológico para determinar el riesgo de contraer cáncer, para detectar el cáncer, para clasificar el cáncer, o para proporcionar información sobre el pronóstico del tumor y por lo tanto sugerir un agente terapéutico (conocido como medicina personalizada).

Estos biomarcadores proporcionan la oportunidad para una detección no invasiva (sangre, orina o saliva) con el fin de revelar la presencia de tumores o el nivel de la carga tumoral[20].

El término de “Biopsia Líquida” se refiere al muestreo de tejido biológico no sólido, habitualmente sangre, pero también de saliva, orina, cepillados cervicales y otros fluidos corporales. La Biopsia Líquida de pacientes con cáncer se usa principalmente para la extracción de células tumorales circulantes (CTCs), DNA tumoral circulante (ctDNA) u otro material derivado de tumores (por ejemplo, exosomas o microRNAs)[21], [22].

La Biopsia Líquida es capaz de generar información valiosa sobre el cáncer casi en tiempo real, lo cual puede emplearse para múltiples aplicaciones clínicas como identificar características genéticas de los tumores de forma personalizada, detección temprana, entre otras. El estudio de Biopsia Líquida facilita el obtener información sobre el tumor a nivel de ácidos nucleicos, proteínas, CTCs, vesículas extracelulares, microRNAs, etc. Además, facilita la identificación de biomarcadores que se expresan exclusivamente en células tumorales, pero no en las células sanguíneas normales[23].

Por lo que buscar nuevos biomarcadores o validar los existentes representa una enorme oportunidad para ofrecer un mejor tratamiento y calidad de vida a nuestras pacientes.

Capítulo 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no existe un biomarcador específico para detección oportuna en cáncer de cérvix y cáncer de ovario, por lo que encontrar un biomarcador sérico sería de gran utilidad clínica.

Capítulo 4. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cérvix es de las principales causas de muerte en mujeres en nuestro país. Un gran porcentaje de las pacientes con cáncer de ovario se diagnostican en etapas avanzadas por la ausencia de síntomas en etapas tempranas, ocasionando que no sean candidatas a tratamiento curativo.

Se ha encontrado en algunos estudios que el APE se produce en algunos tejidos extra prostáticos, como mama, por ejemplo. Se ha reportado que en pacientes con cáncer de ovario se encuentran niveles de APE sérico detectable, aunque en niveles inferiores a los reportados en cáncer de mama.

Estos resultados indican que el APE puede ser de potencial utilidad como un biomarcador para una detección temprana y pronóstico en mujeres con cáncer de ovario. Hasta el momento no se ha explorado si el APE se encuentra detectable en pacientes con cáncer de cérvix.

Capítulo 5. HIPÓTESIS

H0. La relación de f-APE / t-APE en pacientes con cáncer de ovario y cáncer de cérvix no se encuentra elevada en comparación con el grupo control.

H1. La relación de f-APE / t-APE en pacientes con cáncer de ovario y cáncer de cérvix se encuentra elevada en comparación con el grupo control.

Capítulo 6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Identificar la presencia del antígeno prostático específico (APE) en mujeres con cáncer de ovario y cáncer de cérvix como posible biomarcador de detección temprana.

6.2. Objetivos específicos

6.2.1 Generar una base de datos clínicos y epidemiológicos de pacientes con cáncer de ovario y cáncer de cérvix atendidas en el CUCC.

6.2.2 Cuantificación pico molar de la fracción libre en suero de las isoformas f-APE y t-APE por medio de la técnica de ELISA ultrasensible.

6.2.3 Determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre la concentración sérica de las isoformas f-APE, t-APE y la relación f-APE / t-APE con respecto al grupo control.

Capítulo 7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Población de Estudio

Prospectivo, analítico, observacional, transversal, de casos y controles.

El presente estudio forma parte de un proyecto madre titulado “Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer”, el cual está actualmente en revisión por el Comité de Ética de nuestra Institución, razón por la cual el consentimiento informado para la obtención de las muestras de sangre será aplicado en dicho proyecto y solo analizaremos los datos del análisis de las muestras obtenidas del proyecto madre.

Casos: Pacientes con un diagnóstico confirmatorio de cáncer de ovario y pacientes con cáncer de cérvix, atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Controles: Pacientes sanas sin un diagnóstico de cáncer (cualquier tipo), atendidas en la consulta de la Clínica de Prevención y Detección Temprana del Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

7.2 Criterios de Inclusión

CASOS

- Pacientes con un diagnóstico histopatológico de cáncer de ovario y pacientes con cáncer de cérvix, atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Pacientes que deseen participar en el estudio, mediante la firma de una carta de consentimiento informado en el proyecto madre titulado

“Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer”.

- Pacientes mayores de 18 años.

CONTROLES

- Pacientes sanas sin un diagnóstico confirmatorio de cáncer (cualquier tipo), atendidas en la consulta de la Clínica de Prevención y Detección Temprana del Cáncer del Servicio de Oncología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
- Pacientes que deseen participar en el estudio, mediante la firma de una carta de consentimiento informado en el proyecto madre titulado “Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer”.
- Pacientes mayores de 18 años.

7.3 Tamaño de Muestra

Estudio de casos y controles. La N es por conveniencia.

7.4 Variables a estudiar

Edad, etapa clínica, estatus nodal, tamaño tumoral, tipo histológico, grado tumoral evaluado por patología (grado 1, 2, 3) de acuerdo con el nivel de diferenciación tumoral.

7.5 Estrategia general

En el proyecto madre titulado “Búsqueda de biomarcadores en biopsia líquida para la detección temprana de cáncer” se tomarán 15 ml de sangre periférica por vía intravenosa en pacientes (mujeres) con cáncer de ovario y cáncer de

cérvix y controles sanos, que acepten participar en el estudio con la firma de la respectiva carta de consentimiento informado.

Las muestras se centrifugarán y se separará el suero, se realizará una curva estándar de 7 puntos por duplicado para cada una de las formas del APE que irán en un rango de 1 pg/ml a 1000 pg/ml, con lo cual se determinará el rango dinámico para cada una de las variantes. Se realizará a la par la cuantificación de las muestras por ELISA de tercera generación, el cual es considerado el método “gold estándar” para la cuantificación de APE en sangre. La toma de muestra para los pacientes se realizará antes del tratamiento (médico o quirúrgico) o en el escenario de enfermedad metastásica.

La cuantificación se realizará por triplicado y se determinará la media y la desviación estándar, las cuales serán utilizadas para determinar la concentración para cada una de las muestras.

7.6 Confidencialidad

Solamente el equipo de investigación tendrá acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos de estudio.

7.7 Plan de Análisis Estadístico

La determinación de las diferencias estadísticamente significativas entre la concentración sérica de las isoformas f-APE, t-APE y la relación f-APE / t-APE con respecto al grupo control, se llevará a cabo mediante análisis estadísticos utilizando la prueba de chi-cuadrada, t-student o ANOVA en el software SPSS.

Capítulo 8. RESULTADOS

Desde el periodo comprendido entre diciembre de 2018 a septiembre de 2019, se reclutaron en la consulta externa del Servicio de Oncología, 32 pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix previo a inicio de tratamiento oncológico, 11 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario y 30 pacientes controles reclutadas en clínica de Prevención del Servicio de Oncología.

Para las 32 pacientes con cáncer de cérvix la mediana de edad fue de 52 años (36-81 años), la histología mas frecuente fue epidermoide en el 96% de los casos (30 pacientes), la etapa clínica (EC) IIIB fue la mas predominante en el 22% (7 pacientes) seguida de etapas IIB 13% (4 pacientes) y IVA 13% (4 pacientes).

n	32
Mediana Edad	52 años (36-81)
Tx Primario	QT/RT 96% Cirugía 2% QT 2%
Recurrencia	Si 8% No 92%
IMC media	28.9
Tabaquismo	Si 18.2% No 78.8%
Papanicolau Regularmente	Si 75.8% No 21.2%
Tamizaje VPH	Si 18.2% No 72.7%
Vacuna VPH	Si 3% No 97%

Tabla 1. Características de las Pacientes con Cáncer de cérvix

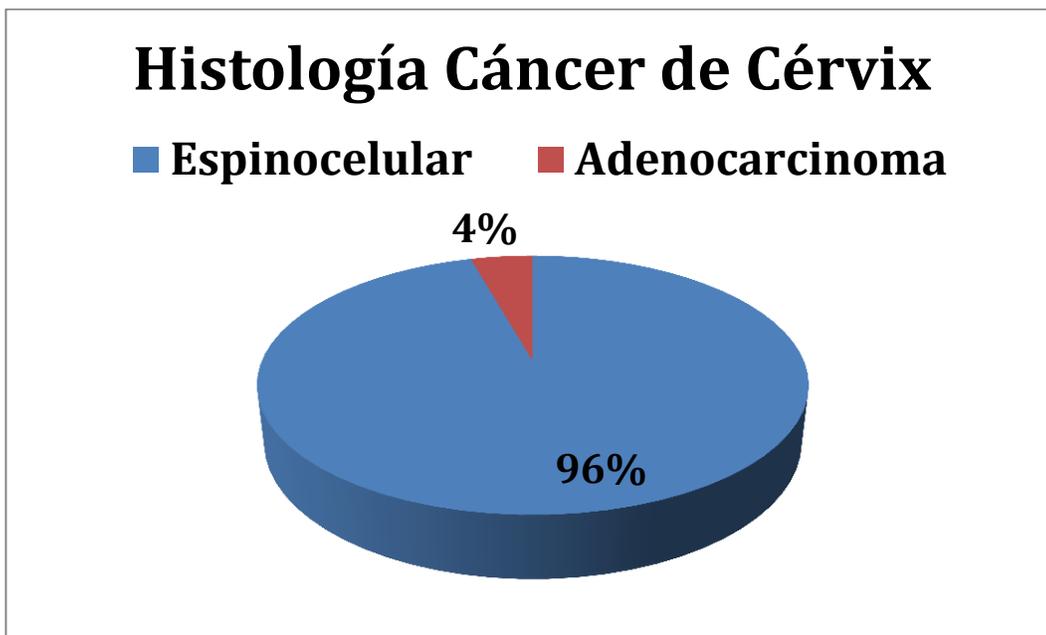


Figura 11. Porcentaje de histologías mas frecuentes encontradas en la muestra de pacientes con cáncer de cérvix.

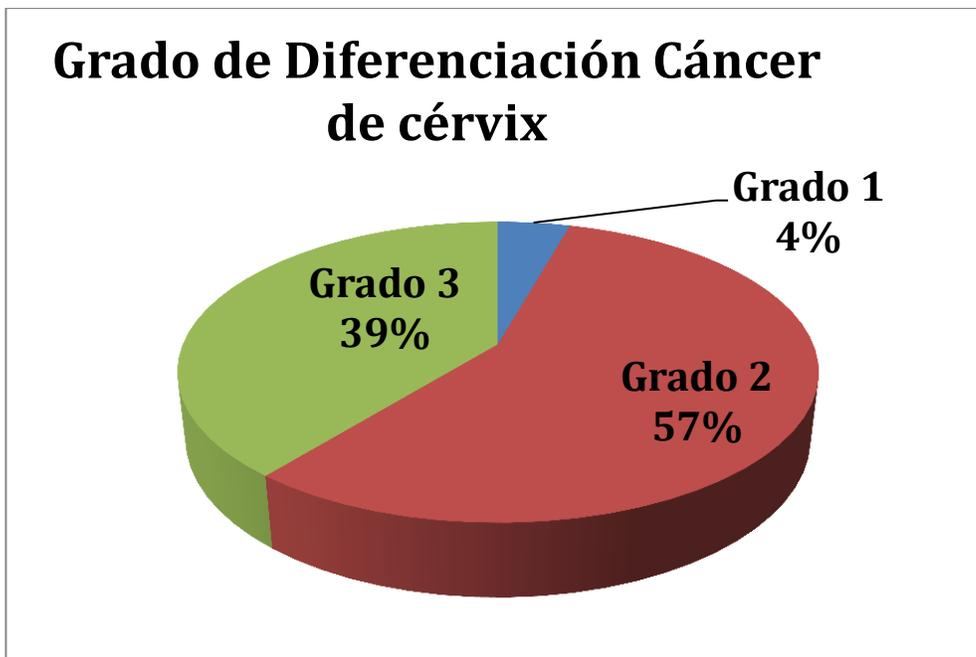


Figura 12. Porcentaje de grados de diferenciacion mas frecuentes encontrados en la muestra de pacientes con cáncer de cérvix.

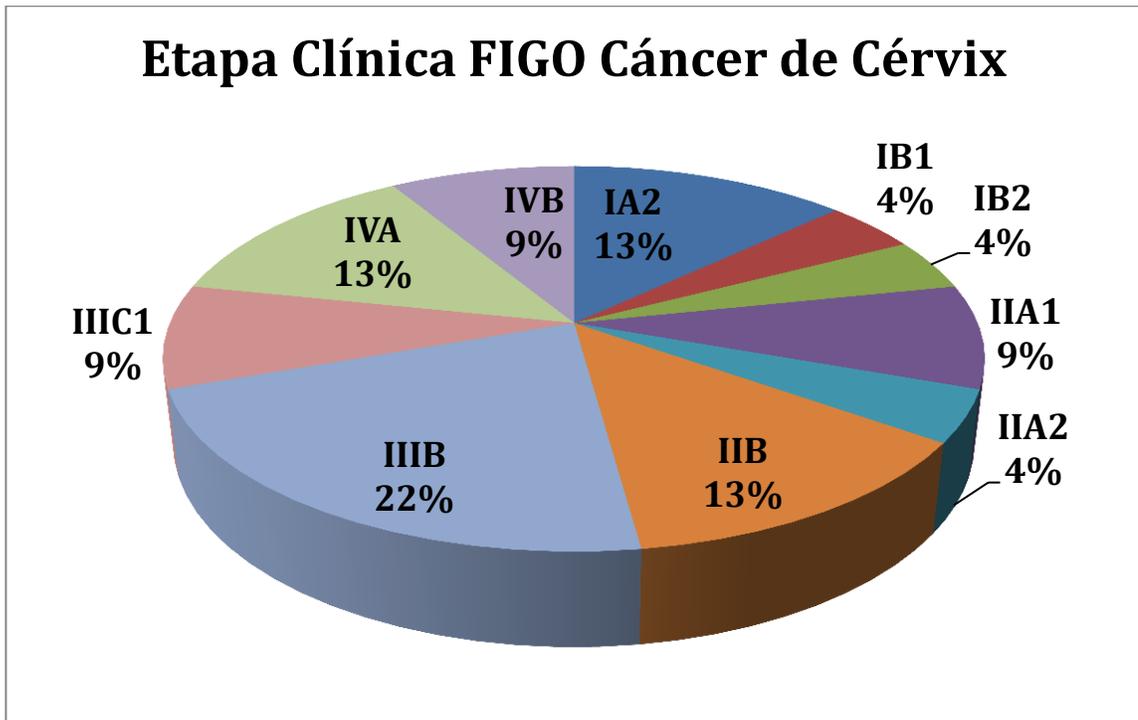


Figura 13. Porcentaje de Etapas Clínicas por FIGO mas frecuentes encontrados en la muestra de pacientes con cáncer de cérvix.

Niveles de APE

Como se muestra en la Tabla 2, la proporción de mujeres con APE libre positivo fue del 0% en el grupo de cáncer de cérvix y del 0% en el grupo sano. En pacientes con cáncer de cérvix y mujeres sanas, el APE total fue positivo en 9.4% de las pacientes (3 de 30) y 0% respectivamente. Existieron casos de cáncer de cérvix con APE libre detectable por debajo del límite de sensibilidad del Kit utilizado (45 pg/mL) que no se tomaron como positivos, igualmente hubo más casos con APE total detectable en pacientes con cáncer de cérvix, también por debajo del límite de detección (10 pg/mL) que no se tomaron como positivos; al contrario de las mujeres controles donde ninguna presentó niveles detectables de APE libre o APE total.

			Rango pg/mL			
	n	Positivas (%)	Mínimo	Máximo	Mediana	DS
APE Total						
Pacientes Cáncer cérvix	32	9.4	12.87	45.82	23.86 pg/ml	19.01
Mujeres Sanas	30	0	0	0	N/A	N/A
APE Libre						
Pacientes Cáncer cérvix	32	0	0	0	0	N/A
Mujeres Sanas	30	0	0	0	0	

Tabla 2. Niveles de APE libre y Total en mujeres con cáncer de cérvix y mujeres sanas. DS desviación estándar, APE antígeno prostático específico, N/A no aplica.

En las 11 pacientes con cáncer de ovario la mediana de edad fue de 54.5 años (19-71 años), la histología mas frecuente fue adenocarcinoma en el 59% de los casos (7 pacientes), seguida de carcinoma seroso en el 33% (3 pacientes) y germinal mixto en 8% (1 paciente), la etapa clínica (EC) IIIC fue la más predominante en el 75% (8 pacientes) seguida de etapas IVB 13% (2 pacientes) y IC3 12% (1 pacientes).

n	11	
Mediana Edad	54.5 años (19-71)	
Tx Primario	QT	100%
Recurrencia	Si	50%
	No	50%
IMC media	25.6	
Tabaquismo	Si	12.5%
	No	87.5%
Anticonceptivos orales	Si	37.5%
	No	72.5%
Tiene hijos	Si	75%
	No	25%
Menopausia	Si	62.5%
	No	12.5%
	No sabe	12.5%

Tabla 3. Características de las Pacientes con Cáncer de ovario

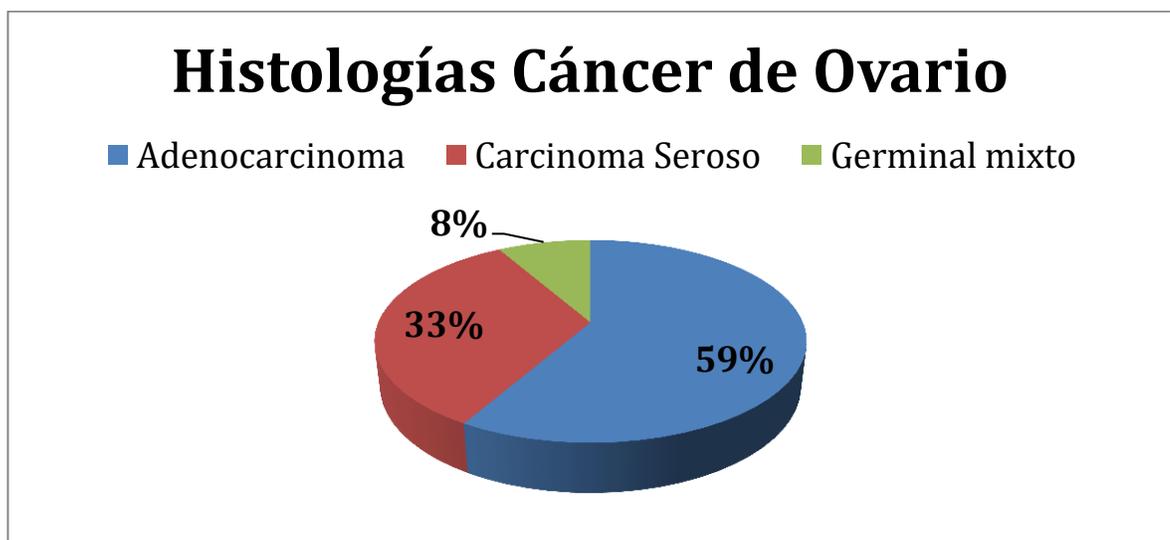


Figura 14. Porcentaje de histologías mas frecuentes encontradas en la muestra de pacientes con cáncer de ovario.

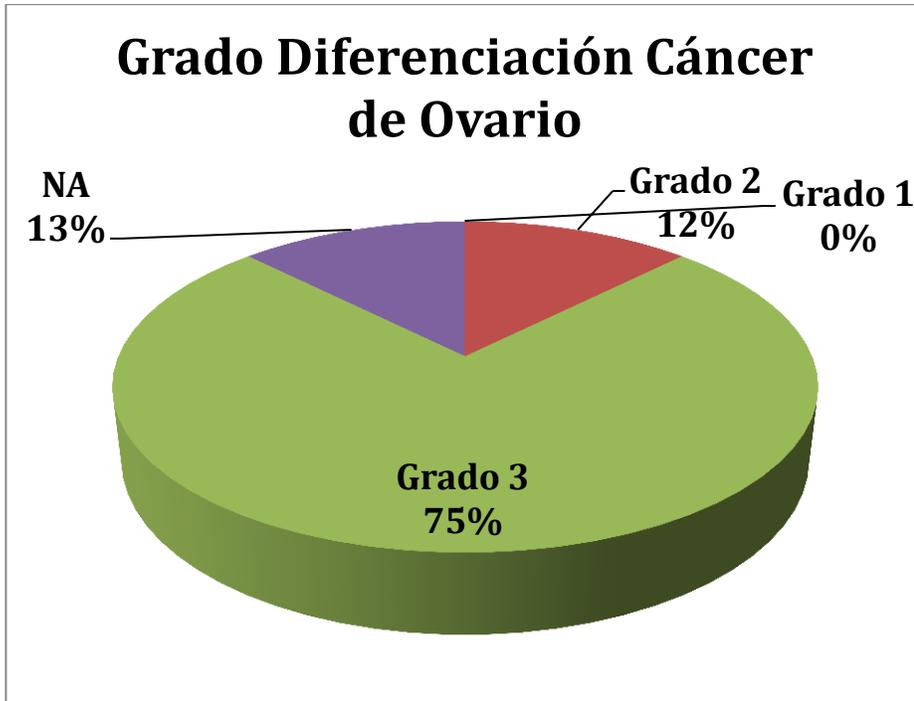


Figura 15. Porcentaje de grados de diferenciacion mas frecuentes encontrados en la muestra de pacientes con cáncer de ovario.

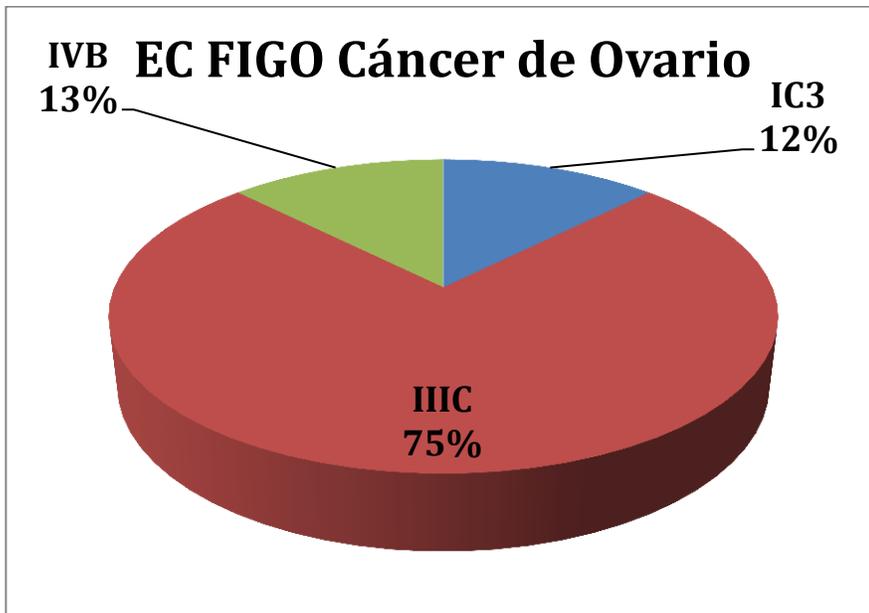


Figura 16. Porcentaje de Etapas Clínicas por FIGO mas frecuentes encontrados en la muestra de pacientes con cáncer de ovario.

Niveles de APE

Como se muestra en la Tabla 4, la proporción de mujeres con APE libre positivo fue de 0% en el grupo de cáncer de ovario, al igual que en el grupo control.

En pacientes con cáncer de ovario, el APE total fue positivo en 9.1% (1 de 11) de las pacientes y 0% en las controles. Cabe mencionar que la paciente que resultó positiva fue una mujer con cáncer de ovario con histología células germinales. Existieron casos de cáncer de ovario con APE libre detectable por debajo del límite de sensibilidad del Kit utilizado (45 pg/mL) que no se tomaron como positivos, igualmente hubo más casos con APE total detectable en pacientes con cáncer de ovario, también por debajo del límite de detección (10 pg/mL) que no se tomaron como positivos; al contrario de las mujeres controles donde ninguna presentó niveles detectables de APE libre o APE total.

			Rango pg/mL			
	n	Positivas (%)	Mínimo	Máximo	Mediana	DS
APE Total						
Pacientes Cáncer Ovario	11	9.1	0	17.67	N/A	N/A
Mujeres Sanas	30	0	0	0		
APE Libre						
Pacientes Cáncer	11	0	0	0		

ovario						
Mujeres Sanas	30	0	0	0		

Tabla 4. Niveles de APE libre y Total en mujeres con cáncer de ovario y mujeres sanas. DS desviación estándar, APE antígeno prostático específico, N/A no aplica.

Capítulo 9. DISCUSIÓN

Las mediciones de APE en carcinomas no prostáticos se han realizado principalmente en mujeres con cáncer de mama. Se ha demostrado que los niveles séricos totales de APE en mujeres con cáncer de mama fueron significativamente más altos que las mujeres sanas, y en mujeres con quistes mamarios fueron significativamente más altos que las mujeres con cáncer de mama y los niveles de APE en suero en pacientes con cáncer de mama fueron significativamente más altos que las mujeres sanas [12]. Otro estudio reveló que las concentraciones séricas totales de APE son significativamente más bajas en mujeres con cáncer de mama que en mujeres con enfermedad mamaria benigna y no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con cáncer y mujeres normales; los niveles de APE libre no mostraron diferencias en los grupos [24]. En otro estudio, no se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos totales de APE entre pacientes con cáncer de mama y mujeres con enfermedad mamaria benigna o mujeres sanas [11].

En los estudios realizados en mujeres con cáncer de mama se demostró que el 44% de las mujeres con cáncer de mama y el 58% de las mujeres con enfermedad mamaria benigna tenían APE libre en suero como la forma molecular principal, mientras que las mujeres normales tenían el APE unido a la α 1-antiquimotripsina como la forma molecular principal, y se sugirió que la proporción de APE libre / APE unido podría tener valor para el diagnóstico de enfermedades de la mama, incluido el cáncer de mama [24]. En otro estudio se demostró que el porcentaje (20%) de pacientes con cáncer de mama con APE libre como forma molecular predominante (> 50% del APE total) en suero era significativamente más alto que el de las mujeres sanas (3%) o mujeres con enfermedad mamaria benigna (4%), y se afirmó que aunque el APE libre como la forma molecular predominante tiene una alta especificidad (96%), su utilidad clínica es limitada debido a la baja sensibilidad (20%) [12].

En un estudio realizado en 16 pacientes con tumor primario de ovario se encontró una media en los niveles de APE de tumor de 0.014 ng por mg de

tejido tumoral a diferencia del cáncer mama que tuvo una media de 0.31ng por mg de tejido tumoral, lo que indica que las pacientes con cáncer de ovario producen una menor cantidad de APE, además se sugiere que es un factor pronóstico favorable en cáncer de ovario[14], Sin embargo, esto solo fue demostrado en dos pacientes con cáncer de mama metastásico a ovario.

Dentro de nuestros resultados una paciente con cáncer de ovario resultó positiva para APE total únicamente, lo relevante es que se trata de una paciente con tumor germinal mixto que se considera una histología favorable debido a la buena respuesta a tratamiento sistémico aún en etapas metastásicas, por lo que apoya la hipótesis de Kucera et al, de que el APE en cáncer de ovario es un factor de buen pronóstico.

No existen reportes en la literatura de medición de APE en mujeres con Cáncer de cérvix.

En nuestro estudio en las pacientes con cáncer de cérvix resultaron 3 Pacientes positivas para APE Total y ninguna para APE libre, además de otras mujeres que obtuvieron niveles por debajo del límite de sensibilidad de detección del Kit utilizado (45pg/mL para APE libre y 10 pg/mL para APE Total), en las mujeres sanas controles, no hubo niveles detectables de APE libre ni Total. Las mujeres con cáncer de cérvix positivas para APE total eran pacientes con tendencia a carga tumoral más baja (etapas clínicas II), sin ser estadísticamente significativo ($p=0.4$). No se encontró relación con el tipo histológico o el grado de diferenciación. Por lo que una nueva hipótesis sería que las mujeres con etapas más tempranas expresan más producción de APE.

Capítulo 10. CONCLUSIÓN

En conclusión, estos datos revelan que las mediciones de APE total y libre en suero pueden ofrecer importancia clínica en mujeres con cáncer de cérvix y cáncer de ovario, existe la necesidad de nuevos estudios que incluyan grupos más amplios de pacientes y controles, que utilicen ensayos de APE ultrasensibles cuyo límite de detección más bajo sea menor al utilizado en este estudio para poder realizar correlaciones con variables clinicopatológicas.

Capítulo 11. ANEXOS

11.1 Aprobación por el Comité de Ética



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. C. MIGUEL ANGEL ELIZONDO RIOJAS
Investigador principal
Servicio de Oncología
Presente.-

Estimado Dr. Elizondo:

Le informo que nuestro Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Determinación de niveles de antígeno prostático específico (APE) en mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario y cáncer de cérvix**" registrado con la clave **ON18-00018**, participando además el Dr. Carlos Javier Rodríguez Álvarez, Dra. C. Diana Cristina Pérez Ibave, Dra. C. María de Lourdes Garza Rodríguez, Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez, Dr. José Luis González Vela y la Est. Carolina Elizabeth Muñiz como Co-Investigadores. De igual forma el siguiente documento:

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha Noviembre de 2018.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey N.L., 10 de Diciembre de 2018

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSE GERARDO GARZA LÉAL
Presidente del Comité de Ética en Investigación



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



11.2 Carta de Consentimiento Informado



HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Búsqueda de Biomarcadores en Biopsia Líquida para la Detección Temprana del Cáncer
Nombre del Investigador Principal	Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas
Servicio / Departamento	Servicio de Oncología
Teléfono de Contacto	83-33-81-11 Ext. 1306,1307 y 1301 ó al 81-82-54-35-04
Persona de Contacto	Dr. C. Miguel Ángel Elizondo Riojas
Versión de Documento	1.1
Fecha de Documento	12 de marzo de 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Usted está participando en el protocolo titulado: "Búsqueda de Biomarcadores en Biopsia Líquida para la Detección Temprana del Cáncer". El presente documento es una carta de consentimiento informado que tiene por objetivo que usted nos autorice almacenar las muestras biológicas que se le tomen durante el estudio, las cuales pueden ser de sangre, orina, saliva, citologías líquidas (muestras de cepillados del cuello de la matriz o Papanicolaou) y cepillados bucales (muestras tomadas del carrillo bucal con un pequeño cepillo). El propósito de este estudio es identificar factores genéticos, de proteínas y células tumorales circulantes (sustancia utilizada como marcador biológico, llamada Biomarcadores) que se encuentran en sus muestras.

Se le pide participar porque usted está siendo atendido en el Centro Universitario Contra el Cáncer, en el cual estamos realizando estudios para crear nuevas pruebas de laboratorio que ayuden a la detección temprana del cáncer, a la búsqueda de nuevos tratamientos y a identificar pacientes que padecieron cáncer y tienen riesgo de que aparezca de nuevo.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera que los investigadores identifiquen nuevas formas de diagnóstico de cáncer de forma temprana, mejores tratamientos, así como la identificación de personas que están en riesgo de que el cáncer aparezca de nuevo.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

AV. MADERO Y GONZÁLITOS S/N COL. MITRAS CENTRO C.P. 64460 MONTERREY, N.L.
TELS: 8333-8111 Y 12 FAX: 8333-03-82 Y 8346-4690

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1

1



CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CÁNCER
U A N L

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"



¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 30 años.

Se incluirán 2000 sujetos de investigación cada año, y todos los pacientes serán reclutados en el Centro Universitario Contra el Cáncer.

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y de exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

Tener una edad mayor o igual a 18 años.

Que usted esté dispuesto a participar en el estudio y donar sus muestras biológicas al Laboratorio de Investigación Básica-Clinica (LIBAC).

Que usted haya sido atendido previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer.

Criterios de Exclusión:

Tener una edad menor de 18 años.

Que usted no esté dispuesto a participar en el estudio y donar sus muestras biológicas al Laboratorio de Investigación Básica-Clinica (LIBAC).

Que usted no haya sido atendido previamente por parte de un médico tratante del Servicio de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Usted no requerirá algún tipo de medicamento en esta investigación.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes:

Se guardará y dispondrá de las muestras biológicas que se le extraigan durante el proceso asistencial (muestras de sangre, saliva, orina, citologías líquidas e hisopados bucales), sin que este hecho le cause molestias adicionales ni interfiera con los demás estudios que se le están realizando. Se le tomarán cuatro tubos de sangre (aproximadamente 4 cucharadas) de una vena de su brazo. Si el investigador lo requiere también se le pedirá que done otro tipo de muestras líquidas como por ejemplo: saliva, orina y cepillados bucales. No se le tomarán muestras de tejidos sólidos (órganos internos como: hígado, riñón, estómago, bazo, pulmón, corazón, ó externos como la piel) en ningún momento. En este proyecto participarán pacientes con cáncer y también personas sin cáncer. En este proyecto de investigación se incluirán anualmente 1000 pacientes con cáncer y 1000 pacientes sin síntomas (y sin diagnóstico confirmado de cáncer). El proyecto tendrá una vigencia de aproximadamente 30 años. Cualquier muestra que se le solicite será de origen líquido y ninguna toma de muestra será de naturaleza invasiva o que requiera internamiento. Se coleccionará información de su expediente clínico, el cual incluirá su edad, diagnóstico, historial de enfermedades, historial familiar, tratamientos médicos previos y/o actuales, etc. Las muestras se almacenarán y la

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

AV. MADERO Y GONZALITOS S/N COL. MITRAS CENTRO C.P. 64460 MONTERREY, N.L.
TELS: 8333-8111 Y 12 FAX: 8333-03-82 Y 8346-4690

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1

2

información asociada a las mismas se custodiará en el Laboratorio de Investigación Básica-Clinica (LIBAC) del Servicio de Oncología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" por 30 años o menos. Las muestras biológicas que usted donará al Laboratorio podrán ser utilizadas para fines de investigaciones biomédicas a nivel nacional e internacional. Aunque sus muestras biológicas serán utilizadas en diferentes investigaciones, solo el LIBAC tendrá acceso a su información personal y es el LIBAC quien se encargará de la protección de sus datos personales

El LIBAC se encuentra localizado en el tercer piso del Centro Universitario Contra el Cáncer, en el Servicio de Oncología, del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México, CP 64460. Las muestras almacenadas servirán para realizar estudios genéticos, de proteínas y de células tumorales circulantes (CTCs) que permitan identificar al cáncer en etapas tempranas y mejorar el tratamiento de pacientes con cáncer.

Debe saber que sus muestras no serán utilizadas con fines comerciales en ningún momento. Las muestras tampoco serán utilizadas para generar líneas celulares para uso comercial.

Sus muestras serán resguardadas por 30 años o menos tiempo, en caso de que se agoten. En el LIBAC se cuenta con equipo de refrigeración que permitirá preservar de forma eficiente sus muestras y estas serán utilizadas para diferentes líneas de investigación en cáncer.

¿Cómo se manejarán mis muestras y mis registros médicos?

- Las muestras de biopsia líquida colectadas y los registros médicos serán marcados con un código (codificados) para su seguimiento y con el fin de mantener su confidencialidad de sus datos personales, de modo que su nombre no aparecerá en ninguno de nuestros registros.
- Todos los datos serán depositados en una base de datos segura, donde nadie que no esté autorizado podrá tener acceso a su información.
- Solamente un reducido grupo de investigadores y médicos autorizados, que se han comprometido a proteger los datos de los participantes en el estudio, tendrán acceso a la base de datos.
- El procesamiento de las muestras implica la obtención del material genético de las muestras. Las muestras no serán utilizadas con fines comerciales ni para generar líneas celulares comerciales.
- Sus muestras estarán almacenadas en el LIBAC durante 30 años. Después de ese período las muestras serán destruidas por medio de incineración.

¿En dónde se depositarán los resultados de los análisis del estudio?



CENTRO UNIVERSITARIO
CONTRA EL CÁNCER
U A N L

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"Dr. José Eleuterio González"



- Los datos codificados de su expediente clínico estarán disponibles solamente para los investigadores de este protocolo. Ni sus datos, ni sus muestras serán utilizados en el presente o en el futuro con fines comerciales.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá que done una muestra de sangre u otra muestra líquida. Ninguna de estas muestras será tomada de manera invasiva ni representará un riesgo para su salud.

Sus responsabilidades consistirán principalmente en donar la muestra y contestar las preguntas que le haga el investigador.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Participar como donador de muestras biológicas en este proyecto de investigación no causará molestias adicionales a las propias causadas por los procedimientos que se le realizarán con fines asistenciales, entre ellos estaría la presencia de dolor en la zona del procedimiento, sangrado leve, que se genere un moretón o incluso infección en la zona de toma de muestra.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en el mismo.

Los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas como la suya donada al LIBAC, podrán ayudar a la búsqueda de nuevas pruebas para la detección temprana del cáncer con el propósito de disminuir la incidencia de esta enfermedad en etapas avanzadas. Estos estudios se realizarán utilizando muestras líquidas, las cuales son menos invasivas (como muestras de sangre, saliva, citologías líquidas, hisopados bucales y orina), esta nueva técnica es llamada Biopsia Líquida, la cual nos ayudará a pronosticar la aparición de un cáncer con años de antelación. Además de su aplicación en la detección temprana del cáncer, la Biopsia Líquida también puede mostrar los cambios genéticos que han ocurrido en las células cancerosas y así ayudar en la personalización de los tratamientos, siendo un gran avance médico y, por ello, si no a usted, al menos a otras personas que en el futuro sean tratadas con los nuevos tratamientos que puedan derivarse de los descubrimientos que sus muestras hicieran posibles.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

En este estudio no se ofrece ningún tratamiento o procedimiento adicional para los participantes. En caso de que por medio de los estudios genéticos se identificara que usted es candidato a un nuevo tratamiento, alguno de los investigadores lo contactará para informarle de los resultados.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

AV. MADERO Y GONZALITOS S/N COL. MITRAS CENTRO C.P. 64460 MONTERREY, N.L.
TELS: 8333-8111 Y 12 FAX: 8333-03-82 Y 8346-4690

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1

4

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones de su enfermedad no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en Laboratorio de Investigación Básica-Clínica (LIBAC) por un lapso de 30 años. Después de ese período las muestras serán destruidas por medio de incineración.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión/enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del procedimiento en estudio, deberá usted notificar al Investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Contacte al Dr. Miguel Ángel Elizondo Riojas al Tel: (81)83-33-81-11 ext. 1306,1307 y 1301 del Servicio de Oncología o a su número celular: 044-81-82-54-35-04. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de otro modo.





Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, rectificación, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales y nacionales (Secretaría de Salud SSA y COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.





La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460

Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha



Capítulo 12. BIBLIOGRAFÍA

- [1] “¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019.” [Online]. Available: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>. [Accessed: 22-Nov-2019].
- [2] “Cáncer.” [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. [Accessed: 22-Nov-2019].
- [3] “Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020 | Reynoso Noverón | Revista Latinoamericana de Medicina Conductual / Latin American Journal of Behavioral Medicine.” [Online]. Available: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rlmc/article/view/65111>. [Accessed: 22-Nov-2019].
- [4] Y. S. Song, H. S. Kim, D. Aoki, D. N. Dhanasekaran, and B. K. Tsang, “Ovarian cancer,” *BioMed Research International*, vol. 2014. Hindawi Publishing Corporation, 2014.
- [5] “Ovarian Cancer - Cancer Stat Facts.” [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. [Accessed: 27-Nov-2019].
- [6] L. M. Rivas-Corchado, M. González-Geroniz, and R. J. Hernández-Herrera, “[Epidemiological profile of ovarian cancer].,” *Ginecol. Obstet. Mex.*, vol. 79, no. 9, pp. 558–64, Sep. 2011.
- [7] “Cervical Cancer - Cancer Stat Facts.” [Online]. Available: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>. [Accessed: 04-Nov-2019].
- [8] M. von Knebel Doeberitz and S. Vinokurova, “Host Factors in HPV-related Carcinogenesis: Cellular Mechanisms Controlling HPV Infections,” *Archives of Medical Research*, vol. 40, no. 6, pp. 435–442, Aug-2009.
- [9] Y. F. Chang et al., “Discrimination of breast cancer by measuring prostate-specific antigen levels in women’s serum,” *Anal. Chem.*, vol. 83, no. 13, pp. 5324–5328, Jul. 2011.

- [10] J. Peter, C. Unverzagt, and W. Hoesel, "Analysis of Free Prostate-specific Antigen (PSA) after Chemical Release from the Complex with 1-Antichymotrypsin (PSA-ACT)," 2000.
- [11] J. Romppanen et al., "Measurement of prostate-specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women," *Br. J. Cancer*, vol. 79, no. 9–10, pp. 1583–1587, 1999.
- [12] M. H. Black and E. P. Diamandis, "The diagnostic and prognostic utility of prostate-specific antigen for diseases of the breast.," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 59, no. 1, pp. 1–14, Jan. 2000.
- [13] E. P. Diamandis and H. Yu, "Nonprostatic sources of prostate-specific antigen," *Urol. Clin. North Am.*, vol. 24, no. 2, pp. 275–282, 1997.
- [14] E. Kucera, C. Kainz, C. Tempfer, R. Zeillinger, H. Koelbl, and G. Sliutz, "Prostate specific antigen (PSA) in breast and ovarian cancer," *Anticancer Res.*, vol. 17, no. 6 D, pp. 4735–4737, Nov. 1997.
- [15] H. Yu, E. P. Diamandis, M. Levesque, P. Sismondi, P. Zola, and D. Katsaros, "Ectopic production of prostate specific antigen by a breast tumor metastatic to the ovary," *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 8, no. 4, pp. 251–253, 1994.
- [16] H. Yu et al., "Prostate-specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer.," *Cancer Res.*, vol. 55, no. 10, pp. 2104–10, May 1995.
- [17] B. H. Poh, G. Jayaram, P. Sthaneshwar, and C. H. Yip, "Prostate-specific antigen in breast disease.," *Malays. J. Pathol.*, vol. 30, no. 1, pp. 43–51, Jun. 2008.
- [18] F. C. Mashkoo, J. N. Al-Asadi, and L. M. Al-Naama, "Serum level of prostate-specific antigen (PSA) in women with breast cancer," *Cancer Epidemiol.*, vol. 37, no. 5, pp. 613–618, Oct. 2013.
- [19] N. Duraker, D. Can, and M. Parilti, "Measurement of serum total and free prostate-specific antigen in women with colorectal carcinoma," *Br. J. Cancer*, vol. 86, no. 2, pp. 203–206, 2002.

- [20] M. A. Tainsky, "Genomic and proteomic biomarkers for cancer: A multitude of opportunities," *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, vol. 1796, no. 2. pp. 176–193, Dec-2009.
- [21] C. T. U. Guimarães et al., "Liquid biopsy provides new insights into gastric cancer," *Oncotarget*, vol. 9, no. 19. Impact Journals LLC, pp. 15144–15156, 2018.
- [22] R. A. Smith and A. K. Lam, "Liquid biopsy for investigation of cancer DNA in esophageal adenocarcinoma: Cell-free plasma DNA and exosome-associated DNA," in *Methods in Molecular Biology*, vol. 1756, Humana Press Inc., 2018, pp. 187–194.
- [23] I. G. Domínguez-Vigil, A. K. Moreno-Martínez, J. Y. Wang, M. H. A. Roehrl, and H. A. Barrera-Saldaña, "The dawn of the liquid biopsy in the fight against cancer," *Oncotarget*, vol. 9, no. 2. Impact Journals LLC, pp. 2912–2922, 2018.
- [24] G. H. Borchert et al., "Molecular forms of prostate-specific antigen in the serum of women with benign and malignant breast diseases," *Br. J. Cancer*, vol. 76, no. 8, pp. 1087–1094, 1997.

Capítulo 13. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Carlos Javier Rodríguez Álvarez

Candidato para obtener el grado de
Especialista en Oncología Médica

Tesis: “DETERMINACIÓN DE NIVELES DE ANTÍGENO PROSTÁTICO
ESPECÍFICO (APE) EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE
OVARIO Y CÁNCER DE CÉRVIX”

EDAD: 31 años

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 16 de Febrero de 1988,
hijo de Tirso Rodríguez Rodríguez y Oralía Álvarez Villarreal.

Educación: Especialista en Medicina Interna por la Universidad de Monterrey
(UDEM) y el Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad 2013-2017.

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico
Cirujano y Partero en 2011 con mención honorífica, quinto lugar en la
generación.