

# Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorectal

Javier López S, Alvaro Hornig E, Fernando Molt C, Pablo Mariángel P, Rodolfo Avendaño H.

## RESUMEN

*El antígeno carcinoembrionario (CEA) es normalmente producido durante el desarrollo fetal, su producción termina antes del nacimiento y en adultos sanos no se encuentran valores elevados. El CEA puede estar elevado en pacientes portadores de algunos tipos de cánceres, principalmente el colorectal. Su utilidad en el cáncer colorectal ha sido tema frecuente de debate, y en general uno de los principales usos es en el seguimiento postoperatorio para evaluar recurrencia y/o metástasis. El objetivo de este estudio es evaluar la correlación entre distintos intervalos de valores del CEA preoperatorio y el riesgo de metástasis en los pacientes con cáncer colorectal. Se identificaron los pacientes diagnosticados con cáncer colorectal entre los años 1990 y 2002, y se seleccionan aquellos que cumplen con CEA preoperatorio y pudieron ser estadificados según la clasificación TNM. Se determinan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para distintos niveles de corte. El análisis de significancia estadística se realizó mediante la prueba Chi cuadrado ( $p < 0,05$ ) utilizando el programa GraphPad InStat. En el periodo comprendido en el estudio se diagnosticaron 262 pacientes con cáncer colorectal, 109 cumplían con los requisitos, 57 (52,3%) presentaban un CEA preoperatorio mayor o igual a 5 ug/L, hubo 9 pacientes clasificados como estadio I, 24 en estadio II, 44 en estadio III, y 32 en estadio IV; el 22,37,50 y 75% de los pacientes con estadio I, II, III y IV respectivamente presentaban un CEA elevado. Con un valor de corte de 25 ug/L aumentaba significativamente el riesgo de metástasis. La especificidad del CEA mayor a 25 ug/L para el riesgo de metástasis fue de 88%. Los pacientes con cáncer colorectal que presentan un CEA preoperatorio menor a 5 ug/L tendrán un 15% de probabilidad de presentar metástasis. En general los valores del CEA orientan a un mayor o menor riesgo de metástasis, pero esto debe ser correlacionado con la clínica y otros exámenes complementarios. (Palabras claves/Key words: Cáncer colorectal/colorectal cancer; Antígeno carcinoembrionario/carcinoembryonic antigen).*

## INTRODUCCIÓN

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína descrita que recibe su nombre porque es posible encontrarla en el endoderma primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto<sup>1</sup>. Es normalmente producido durante el desarrollo fetal y usualmente no se encuentran valores sanguíneos elevados en adultos sanos. El CEA se puede encontrar elevado en la sangre

de personas fumadoras, o en algunos tipos de cánceres, especialmente en el cáncer colorectal (CCR). También se eleva en pacientes con cáncer de páncreas, mama, ovario, pulmón, y en algunas enfermedades pulmonares obstructivas, cirrosis y enfermedad de Crohn.

Fue descrito por primera vez en 1965 por Gold y Freedman, en el colon fetal y en los adenocarcinomas de colon<sup>2,3</sup>. Este antígeno estaba ausente en el colon de pacientes sanos.

Debido a que esta proteína fue detectada inicialmente sólo en tejidos embrionarios y con cáncer recibió este nombre. Posteriormente se encontraron bajos niveles de CEA en tejidos sanos. En uno de los primeros reportes de los niveles serológicos del CEA, se encontraron niveles elevados en 35 de 36 pacientes con CCR<sup>4</sup>. Actualmente, treinta años después de su detección serológica, el CEA es uno de los marcadores tumorales más ampliamente usados en el seguimiento de cáncer colorectal.

Múltiples estudios han mostrado que pacientes con altos niveles preoperatorio de CEA tienen peor pronóstico, es así como algunos clasifican en grupo de alto riesgo a los pacientes con cáncer colorectal con un CEA preoperatorio mayor a 10,0 ug/L<sup>2</sup>. Al evaluar el impacto pronóstico de los pacientes con CCR sin metástasis linfonodal, se observa que niveles altos del CEA fue un factor de mal pronóstico<sup>5</sup>.

El objetivo del siguiente estudio es evaluar la correlación entre distintos intervalos de valores del CEA preoperatorio y el riesgo de metástasis, en los pacientes con cáncer colorectal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron en el Servicio Anatomía Patológica del *Hospital Clínico Regional Valdivia* todos los casos de CCR diagnosticados entre los años 1990 y 2002. Se revisaron en forma retrospectiva las fichas clínicas de los pacientes, incluyéndose en este estudio a 109 pacientes que tenían CEA preoperatorio y que pudieron ser estadificados según la clasificación internacional TNM. Se consideraron como valores elevados de CEA preoperatorio, cifras mayores a 5 ug/L.

Se confeccionó un protocolo y se han incluido los datos de los pacientes que cumplen con los requisitos en éste. Se incluyen variables del grupo en estudio como edad, sexo, localización del tumor, intención de la cirugía realizada y lugar de metástasis. Se analizan distintos valores del CEA preoperatorio en relación al riesgo de metástasis y su estadificación según TNM. Al analizar los niveles séricos del CEA, se consideran valores mayor y menor a 5 ug/L. Para valores mayor de 5 ug/L se crearon intervalos que van de 5 a 9.9, 10 a 24.9, 25 a 49.9, 50 a 100 y mayor a 100 ug/L. Se evalúan valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN), para distintos niveles séricos del CEA, en relación con el riesgo de metástasis. Se

realizó el análisis de significancia estadística entre los distintos intervalos, mediante la prueba *Chi cuadrado* ( $p < 0,05$ ) utilizando el programa *GraphPad InStat*.

## RESULTADOS

Entre 1990 y 2002 se diagnosticaron 262 pacientes con CCR, de los cuales 109 cumplían con los requisitos. De 1993 es el primer registro de CEA preoperatorio en este centro asistencial. Inicialmente muy pocos pacientes contaban con este examen, pero al acercarse al tiempo de cierre del estudio la mayoría contaba con éste. La edad promedio de los pacientes seleccionados es de 62,3 años con rangos que van entre 26 y 90 años. 58 eran de sexo femenino (53,2 %) y 51 de sexo masculino (46,7 %). En la tabla N°1 se muestra la distribución según la localización del tumor. En 76 pacientes se realizó una cirugía con intención curativa, 11 pacientes fueron intervenidos de urgencia, a 17 se les realizó cirugía con intención paliativa y a 5 no se les intervino quirúrgicamente dado que estaban fuera del alcance quirúrgico.

**Tabla 1. Distribución según localización del tumor.**

	Número de casos	Porcentaje (%)
Colon derecho	16	14,67
Colon transverso	10	9,17
Colon izquierdo	6	5,50
Sigmoides	25	22,93
Recto superior	14	12,84
Recto medio	18	16,51
Recto inferior	19	17,43
No consignado	1	0,91
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100</b>

Cincuenta y siete pacientes presentaron un CEA preoperatorio elevado. 9 pacientes fueron clasificados como en estadio I, 24 como estadio II, 44 como estadio III, y 32 como estadio IV. La tabla N°2 muestra los distintos valores del CEA en relación al estadio. Se indica el porcentaje dependiendo del estadio.

**Tabla 2. Estadio y su relación con distintos valores del CEA preoperatorio.**

Valor del CEA (ug/L)	Estadio I		Estadio II		Estadio III		Estadio IV		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 5	7	77,7	15	62,5	22	50,0	8	25,0	52	47,7
5 a 9,9	2	22,2	3	12,5	4	9,0	2	6,2	11	10,0
10 a 24,9	0	0,0	5	20,8	10	22,7	3	9,3	18	16,5
25 a 49,9	0	0,0	1	4,1	5	11,3	6	18,7	12	11,0
50 a 100	0	0,0	0	0,0	1	2,2	3	9,3	4	3,6
> a 100	0	0,0	0	0,0	2	4,5	10	31,2	12	11,0
Total	9	100	24	100	44	100	32	100	109	100

Al analizar la significancia estadística entre los distintos intervalos, se ve que al comparar los valores menores de 25 ug/L con el resto de los intervalos mayores, todos presentan significancia estadística (a excepción de la comparación entre los intervalos menor a 50 con el 50 a 100 ug/L que da un  $p=0,052$ ). En la tabla N°3 se muestra

el análisis estadístico al comparar todos los intervalos, y en la N°4 los sitios de metástasis.

En la tabla N°5, se muestran los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los distintos valores de corte para el CEA, en relación al riesgo de metástasis en CCR. Se muestra el porcentaje en relación al total del estudio (109).

**Tabla 3. Análisis estadístico entre los distintos intervalos.**

Intervalos (ug/L)	Valor de p casos	Total de casos	Intervalos (ug/L)	Valor de p	Total de casos
< 5 vs. 5 a 9,9	0,93	63	< 10 vs. > a 10	<b>0,0007</b>	109
< 5 vs. 5 a 24,9	0,82	81	< 25 vs. 25 a 49,9	<b>0,019</b>	93
< 5 vs. 5 a 49,9	0,27	93	< 25 vs. 25 a 100	<b>0,0015</b>	97
< 5 vs. 5 a 100	0,10	97	< 25 vs. ≥ a 25	<b>&lt; 0,0001</b>	109
< 5 vs. ≥ a 5	<b>0,0044</b>	109	< 50 vs. 50 a 100	0,052	97
< 10 vs. 10 a 24,9	0,93	81	< 50 vs. ≥ 50	<b>&lt; 0,0001</b>	109
< 10 vs. 10 a 49,9	0,19	93	< 100 vs. ≥ 100	<b>&lt; 0,0001</b>	109
< 10 vs. 10 a 100	0,054	97			

**Tabla 4. Sitios de metástasis.**

	Número de casos	Porcentaje
Hígado	13	40,6
Peritoneo	5	15,6
Hígado + Peritoneo	5	15,6
Pulmón	3	9,3
Hígado + Pulmón	2	6,2
Óseas	2	6,2
Vía urinaria	2	6,2
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

Tabla 5. Riesgo de metástasis según valores del CEA.

Valor del CEA (ug/L)	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Total	
					Nº	%
Mayor a 5	75 %	57 %	42 %	85 %	57	52,2
Mayor a 10	69 %	69 %	48 %	84 %	46	42,2
Mayor a 25	59 %	88 %	68 %	84 %	28	25,6
Mayor a 50	41 %	96 %	81 %	80 %	16	14,6
Mayor a 100	31 %	97 %	83 %	77 %	12	11,0

## DISCUSIÓN

Existen varios factores que van a influir en la concentración del CEA. En relación a lo avanzado del cáncer, se describe valores mayor a 5,0 ug/L en el 3, 25, 45 y 65% de los pacientes con CCR Dukes A, B, C y D, respectivamente<sup>2</sup>. También se describen mayores concentraciones en pacientes con tumor mejor diferenciados que en los pobremente diferenciados. Pacientes con tumor de colon izquierdo generalmente tienen mayor incidencia de valores aumentados de CEA, al igual que en los pacientes que presentan cáncer colorectal obstructivo<sup>2</sup>. El hecho de que un paciente sea fumador va influir en los valores del CEA, es así como en pacientes hombres fumadores y no fumadores se describen valores medio de 6,2 y 3,4 ug/L, respectivamente, y en mujeres fumadoras y no fumadoras de 4,9 y 2,5, respectivamente<sup>6</sup>.

Los usos del CEA en el cáncer colorectal ha sido tema frecuente de debate. El CEA no es un buen método de tamizaje, dado que no es útil en detectar el cáncer en estadios iniciales. Usando valores límites de 2,5 ug/L se describe una sensibilidad de 36% y especificidad de 87% para pacientes con cáncer colorectal Dukes A y B<sup>2</sup>. En general uno de los principales usos del CEA, es en el seguimiento postoperatorio, para evaluar recurrencia y/o metástasis, por lo que su determinación está incluida en los protocolos de seguimiento. El CEA es el principal indicador de recurrencia en pacientes sintomáticos, y parece ser el *test* con mejor costo-beneficio en la detección de enfermedad recurrente potencialmente curable, mejor que la endoscopia y tomografía de abdomen para el diagnóstico de recurrencia local, según algunos autores<sup>2</sup>. Mediciones usadas después de cirugía resectiva le otorgan una sensibilidad y una especificidad de 80 y 70% respectivamente para la recurrencia<sup>2</sup>. Para la detección de metástasis hepáticas se describe una sensibilidad mayor a 80%.

La elevación del CEA (> 5 ug/L) aparece en un 52,2% de los pacientes del grupo. Esta elevación se correlaciona con estadios avanzados según la clasificación TNM, pero igual puede estar presente en estadios iniciales, y a la inversa puede estar ausente en estadios avanzados, incluso con metástasis. La presencia de CEA elevado es de 22, 37, 50 y 75% para los estadios I, II, III y IV, respectivamente, lo que se correlaciona con lo descrito por la literatura consultada<sup>2</sup>.

La sensibilidad del CEA para el diagnóstico de metástasis va disminuyendo a medida que aumenta el valor de corte, lo que estaría dado por un importante número de pacientes que presenta valores bajos en presencia de metástasis, sin embargo la especificidad sería mejor al ir aumentando el valor de corte, y se consideraría una especificidad aceptable (88%) con un valor mayor o igual a 25 ug/L. Del mismo modo a medida que aumenta el valor del CEA, aumenta el riesgo de metástasis, es así como un paciente con CCR que presente un CEA mayor o igual a 50 ug/L presentará un riesgo de metástasis de un 81%. Por otro lado, un paciente que presente un CEA menor a 5 ug/L tendrá un 15% de probabilidad de presentar metástasis, a diferencia de todo el grupo que presenta un 29,3%.

Es difícil otorgar un valor de corte para el CEA donde aumente significativamente el riesgo de metástasis, ya que existen varios factores que van a influir en el valor de éste. Sin embargo el análisis de los distintos intervalos, permite plantear que con un valor mayor o igual a 25 ug/L, aumenta de forma significativa el riesgo de metástasis.

Si bien los distintos valores del CEA preoperatorio pueden orientar hacia un mayor o menor riesgo de metástasis, éste debe considerarse como un elemento más en el estudio de extensión de pacientes portadores de CCR, lo cual debe ser apoyado por la clínica y la imagenología.

## REFERENCIAS

1. Bannura G, Cumsille M, Contreras J, Barrera A, Melo C, Soto D: Antígeno carcinoembrionario preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 691-700.
2. Michael J. Duffy: Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is it Clinically Useful?. *Clinical Chemistry* 2001; 47: 624-630.
4. Thomson DMP, Krupey J, Freedman SO, Gold P. The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1969; 64: 161-7.
5. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J AM Coll Surg* 1997; 185: 55-9.
6. Wilson APM, van Dalen A, Sibley PEC, Kasper LA, Durham AP, El Shami AS. Multicenter tumour marker reference range study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2749-52.