

Niveles de CEA y extensión tumoral en pacientes afectados de cáncer al recto

Doctores: Marengo Carlos(1), Reyes Germán (2)

1. Jefe del Departamento de Cirugía. ION-SOLCA Guayaquil

2. Cirujano Adscrito al Departamento de Cirugía. ION-SOLCA Guayaquil

ABSTRACTO

Introducción: En diversos estudios se han relacionado los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) con la extensión tumoral, en pacientes afectados de carcinomas colorectales.

Objetivos: Correlacionar, en nuestra población, los niveles de CEA y la extensión tumoral en pacientes afectados de cáncer de recto (CR).
Material y Métodos: Se incluyen 60 pacientes diagnosticados de cáncer de recto, intervenidos quirúrgicamente en el hospital de SOLCA, Guayaquil. En todos ellos se estudió localización tumoral, estadiaje, tipo de intervención realizada, los niveles de CEA y el seguimiento.

Resultados: 31 varones, 29 mujeres, edad: 58.06 (\pm 14.94) (R:26-89). 30 pacientes fueron sometidos a cirugía con intención curativa R0 [estadios A:1, B: 19 y C: 10]. En 30 casos la cirugía fue paliativa R2, estadio D. No hubo diferencias significativas al comparar los dos grupos respecto de: edad (R0:58.1; R2: 58.0), localización en recto superior, medio e inferior (R0: 3,9,18; R2: 3,6,21, respectivamente). Se encontraron niveles altos de CEA ($>$ 4.6 ng/ml): Dukes A: 0%; Dukes B: 23%; Dukes C: 50% y Dukes D: 90%. Los niveles de CEA fueron significativamente más altos (Promedio 90,3 ng/ml) en los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (Dukes D), respecto de los pacientes con estadios A, B o C, sometidos a R0 (Promedio 10 ng/ml) ($p=0.01$).

Conclusiones: Los tumores de recto inferior representan el 65% de los tumores rectales. Los niveles de CEA estuvieron relacionados de forma significativa con la extensión tumoral.

Palabras clave: Cáncer Rectal. Antígeno Carcinoembrionario. Extensión tumoral.

INTRODUCCIÓN

Según los datos aportados por el Registro Nacional de Tumores de Guayaquil (1), el cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor digestivo más frecuente en nuestro medio. El antígeno carcinoembrionario (CEA), descubierto por Gold y Freedman en 1965 (2) ha sido una herramienta de apoyo útil en el manejo del cáncer colorrectal. CEA no es de utilidad en programas de

Correspondencias y Separatas:

Dr. Carlos Marengo B.
Servicio de Cirugía
ION Solca Guayaquil
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

ABSTRACT

Introduction: Several studies have shown direct correlation between carcinoembryonic antigen (CEA) levels and extension of Colorectal carcinomas (CCR).

Aims: To study, in our population, CEA levels and its relation to the tumor extension in patients with Rectal Carcinoma (CR)

Material and Methods: 60 CR patients diagnosed and surgical treated in our hospital, were included. We study: tumor location, stage, surgical procedure performed, CEA levels and follow up.

Results: 31 men, 29 women. Mean age 58.06 \pm 14.94 (R:26-89). A curative intention surgery (R0) was performed in 30 patients [Dukes A:1, B: 19 and C:10]. In 30 cases, because of local invasion of distal dissemination, palliative surgery (R2) was done (Dukes: D). There were no differences between the groups related: age (R0:58.1; R2: 58.0), tumor location (upper, middle and lower rectum) (R0: 3,9,18; R2: 3,6,21, respectively). Abnormal CEA levels ($>$ 4.6 ng/ml) were found: Dukes A: 0%; Dukes B: 23%; Dukes C: 50% and Dukes D: 90%. CEA levels were significantly higher in patients with advanced stage of the disease (average 90,3 ng/ml) than patients with potential curative disease (average 10 ng/ml) ($p=0.01$).

Conclusions: Lower rectal tumor are the most frequent (65%) of CR. CEA levels show a significant correlation with the tumor extension.

Key words: Rectal cancer. Carcinoembryonic antigen. Tumor extension.

screening de CCR, debido a su baja sensibilidad y especificidad (3,4). En general, la aplicación clínica del CEA en el manejo del CCR puede ser considerada en dos aspectos: por una parte, en el estudio preoperatorio de la extensión y pronóstico del tumor y, por otra, en el seguimiento postoperatorio para la detección precoz de las recurrencias (5,6). La relación entre niveles preoperatorios de CEA y supervivencia ha sido estudiada previamente, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva. En el presente trabajo nos proponemos correlacionar, en nuestra población, los niveles de CEA y la extensión de los tumores de recto.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: Es un estudio descriptivo, retrospectivo, que incluye 114 pacientes valorados y controlados en el Instituto Oncológico Nacional ION SOLCA, Guayaquil, desde enero de 1998 hasta



diciembre 2001. Todos los pacientes tenían diagnóstico histológico de adenocarcinoma de recto.

Criterios de exclusión: Tumores rectales con histología que no es adenocarcinoma. Pacientes que no aceptaron ningún tipo de intervención quirúrgica.

Estudio endoscópico: En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó estudio endoscópico, ya sea con colonoscopia flexible (Olympus) o rígido (WelchAllyn). La distancia referida por este estudio, desde la línea dentada hasta el tumor, fue la que determinó la localización del tumor en el recto y su posterior clasificación (alto, medio o bajo).

Estudio de extensión: Todos los casos incluidos tienen estudio de extensión que incluye TAC de abdomen y pelvis y radiografía de tórax. Así mismo en ellos se ha solicitado de forma rutinaria CEA como parte de la evaluación preoperatoria.

Para la determinación del CEA se utiliza un kit comercial, siguiendo las instrucciones del proveedor. Se consideran valores normales hasta 4.6 ng/ml, aunque en personas fumadoras se acepta hasta 10 ng/ml.

Para el estadiaje se utilizó la clasificación de Dukes y la posterior modificación de Astler Coller (7). El seguimiento de los pacientes se ha realizado en el Instituto Oncológico Nacional y está expresado en meses. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 8.0

RESULTADOS

Se excluyen 54 pacientes, a causa de: diagnóstico histológico de carcinoide (2), leiomioma (2), linfoma (1), pacientes que rechazaron cualquier tipo de intervención (26) y pacientes operados en otros centros que habían sido remitidos para tratamiento adyuvante y en los que no se reportaban los niveles de CEA preoperatorios (23).

De los 60 pacientes incluidos, 31 fueron varones (V) y 29 mujeres (M). La edad promedio fue 58.06 ± 14.94 años (R:26-89). 30 pacientes (13V, 17M) fueron sometidos a cirugía con intención curativa R0 (sin evidencia macroscópica ni microscópica de enfermedad residual). En estos pacientes, el estadiaje según Dukes fue el siguiente: A:1, B: 19 y C: 10. En 30 casos (18V, 12M) la cirugía fue paliativa R2, debido que el tumor era localmente avanzado o a la presencia de metástasis (Dukes D).

Las intervenciones que se realizaron fueron: en el grupo R0, 13 resecciones anteriores bajas (11 con anastomosis y 2 sin anastomosis) y 17 resecciones abdominoperineales (Operación de Miles); en el grupo R2, 30 colostomías.

No hubo diferencias significativas al comparar los dos grupos respecto de: edad (R0:58.1; R2: 58.0), localización en recto superior, medio e inferior (R0: 3,9,18; R2: 3,6,21, respectivamente) (Tabla1).

Desde el punto de vista histológico todos fueron adenocarcinomas y según el grado de diferenciación: 25 bien diferenciados, 25

moderadamente diferenciados, 4 mal diferenciados y 6 tumores mucinosos. La media de seguimiento es de 18 meses (promedio 21,2 SD \pm 17, R:1-68).

Al relacionar los niveles de CEA y el estadiaje, se observó que la proporción de pacientes que presentaba niveles de CEA altos (> 4.6 ng/ml) según el estadio de Dukes fue: Dukes A: 0%; Dukes B: 23%; Dukes C: 50% y Dukes D: 90% (Figura 1).

Los niveles de CEA fueron significativamente más altos (Promedio 90,3 ng/ml) en los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, sometidos a cirugía paliativa R2, respecto de los pacientes con estadios de Dukes A, B o C, sometidos a cirugía con intención curativa R0 (Promedio 10 ng/ml) ($p=0.01$) (Figura 2).

En tres pacientes del grupo R0 (1 paciente en estadio B y 2 pacientes en estadio C) se presentaron niveles altos de CEA: a) 59.5 ng/ml, b) 26.2 ng/ml y, c) 58.7 ng/ml. Los valores de estos pacientes son los que hacen que los promedios de CEA en el grupo R0 no estén dentro de los límites normales. Durante el seguimiento de los pacientes, estos tres que presentaron los niveles altos de CEA desarrollaron metástasis a los 5, 9 y 16 meses respectivamente.

Tres pacientes que presentaron niveles normales de CEA en el estudio preoperatorio, desarrollaron metástasis durante el seguimiento. En el grupo de estadio avanzado (Dukes D), tres pacientes presentaron niveles normales de CEA.

DISCUSIÓN

Desde su primera descripción en 1965, el CEA es el marcador tumoral más ampliamente estudiado. El valor clínico del CEA en el manejo del CCR puede ser dividido en dos partes: valoración preoperatoria de la extensión y pronóstico del tumor y, monitoreo postoperatorio de la recurrencia. La medición del CEA no es útil para *screening* de lesiones tempranas, debido a la falta de sensibilidad y especificidad.

Diversos trabajos han relacionado los niveles de CEA con la extensión del CCR (8, 9). Wang reportó 318 pacientes con CCR estadiados con Dukes A-D. De ellos, 133 (42%) tenían niveles de CEA elevados en la valoración preoperatoria. Ellos identificaron que la incidencia del nivel de CEA mayor de 5 ng/ml en relación con los estadios de Dukes A, B, C y D, era: 0, 32, 48 y 79% (8). De igual forma, Ladenson (9) estudió 203 pacientes con CCR, encontrando la siguiente relación entre estadio de Dukes y niveles de CEA: A:3%, B:25%, C:45, D:65%. Estos datos se correlacionan con nuestros resultados: Dukes A: 0%; Dukes B: 23%; Dukes C: 50% y Dukes D: 90%. Llama la atención la mayor incidencia en el estadio D respecto de los dos estudios previos, esto podría deberse, cuando menos en parte, a que los trabajos citados se refieren a CCR, a diferencia de nuestro estudio que se centra solamente en Cáncer de Recto (CR).

El estadiaje de Dukes es el factor pronóstico más importante en la supervivencia de CCR y se observa que los niveles preoperatorios de CEA son altos en los pacientes con estadios avanzados. Si los niveles preoperatorios de CEA pueden servir como factor pronóstico independiente, está en discusión. En 1978 Wanebo (10) revisó 172 pacientes con CCR tratados en Memorial

Sloan Kettering Cancer Center y reportó una relación directa entre niveles de CEA y supervivencia. Ellos encontraron que, de los pacientes afectados de CCR en estadios B y C, aquellos que tenían niveles altos de CEA (mayores de 5ng/ml) presentaron una mayor tasa de recurrencia. Wolmark (11) estudió 706 pacientes con CCR en estadios B y C, encontrando que el riesgo relativo de fallo de tratamiento para los pacientes con niveles de CEA altos (>10 ng/ml) fue mucho mayor, comparados con aquellos que tenían un valor de CEA menor de 2.5 ng/ml (p=0.003). En otro estudio, Chu (12) analizó 425 pacientes afectados de CCR y encontró que los niveles preoperatorios altos de CEA afectaban significativamente la tasa de supervivencia. El análisis de los datos utilizando el modelo de Cox (multivariado) confirmó que los niveles de CEA se comportaban como un factor pronóstico independiente.

Algunos investigadores han reportado que los niveles altos de CEA preoperatorios estaban relacionados con peor pronóstico solamente en los pacientes con estadio C. Lewi (13) estudió 217 pacientes con CCR en estadios B y C y no encontró correlación entre la supervivencia y los niveles de CEA en los pacientes con estadio B; sin embargo, en los pacientes con Dukes C, un nivel preoperatorio de CEA mayor de 10 ng/ml fue asociado con un significativo descenso de la tasa de sobrevivencia a los 5 años (p<0.05). Trabajos publicados por la Mayo Clinic demuestran que un nivel de CEA >10 ng/ml se comporta como un factor pronóstico independiente en sus pacientes con CCR (14,15).

Existen varias razones para las diferencias en los resultados que se encuentran en los trabajos publicados:

- Por una parte, hay que tener presente el número de pacientes que se estudian en cada grupo después de la estratificación por estadios, ya que una muestra de tamaño no adecuado puede llevar a conclusiones erradas.
- El uso de diversos métodos de análisis estadístico puede conducir a diferentes conclusiones.
- En unos casos se define como valor anormal de CEA > 5 ng/ml, mientras que en otros, se consideran normales valores de CEA hasta 10 ng/ml.
- El uso de diferentes kits para la determinación del nivel de CEA puede dar lugar a variaciones en los valores de CEA determinados.

Todas estas variables se deben tener en cuenta al interpretar los resultados de los diversos estudios sobre el tema. Nuestros resultados, respecto del CEA y supervivencia, nos llevan a considerar los niveles altos de CEA como un factor de mal pronóstico para los pacientes con CR, aunque estadísticamente no tengamos valores para considerarlo como factor pronóstico independiente.

Aparte de enfermedades malignas, niveles de CEA elevados >5ng/ml pueden encontrarse en otros problemas benignos. Por ejemplo, se ha reportado que los fumadores tienen niveles de CEA mayores que los no fumadores (16). Además, considerando que la mayor parte del CEA se aclara en el hígado, elevaciones moderadas de

CEA pueden ser observadas en enfermedades hepáticas benignas como hepatitis, coledocolitiasis, ictericia (16).

Como conclusión y en base a los datos aquí presentados, podemos decir que entre los tumores de recto, la localización inferior es la más frecuente y que el nivel de CEA está relacionado de forma significativa con la extensión tumoral, aunque no pueda ser considerado como un factor pronóstico independiente.

Tabla 1. Comparación entre los dos grupos de estudio.

CIRUGÍA	M	F	EDAD	R ALTO	R MEDIO	R BAJO	CEA*
R0	13	18	58.1 (±13.9)	3	9	18	10
R2	18	12	58.0 (±16.6)	3	6	21	93

* p = 0.01. En los demás parámetros, no hay diferencia estadística al comparar los dos grupos (p= NS)

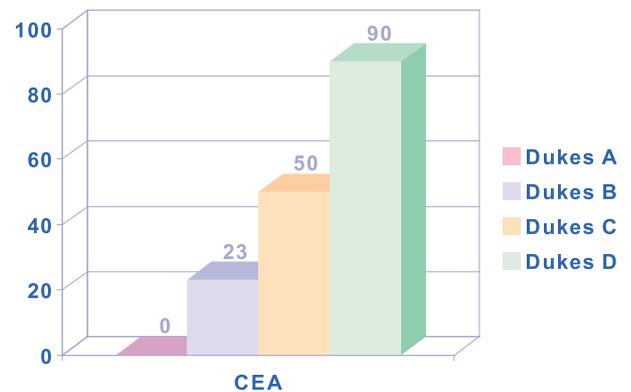


Figura 1: Proportión de pacientes con niveles de CEA elevados según estadios de Dukes.

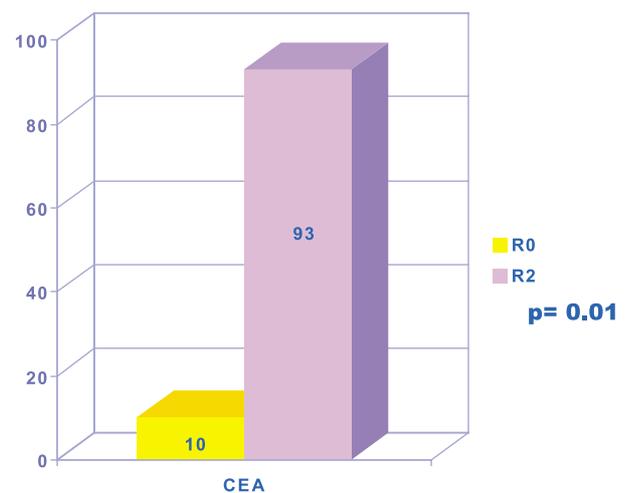


Figura 2: Niveles de CEA de los pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa (R0) respecto de los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (R2).



Bibliografía

1. Registro Nacional de Tumores. Cáncer en Guayaquil 1997-2000. Arreaga C, Paulson G, Cevallos F, Editores. Mayo 2003, Guayaquil
2. Gold P, Freedman S. Specific carcinoembryonic antigen from human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467-81
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Cancer Res* 1981; 41:2017-8
4. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Int Med* 1986; 104:66-73
5. Navarro M, Piulats J. Seguimiento del Cáncer Colorrectal. *Cir Esp* 2003; 73:58-62
6. Park Y, Park K, Park J, Lee K, Choe K, Kim J. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23:721-6
7. Astler V, Collier F. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139:846-52
8. Wang Y, Tang R, Chiang J. Value of Carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:272-7
9. Ladenson J, McDonald J. Colorectal cancer and Carcinoembryonic antigen (CEA). *Clin Chem* 1980; 26:1213-20
10. Wanebo H, Rao B, Pinsky C, Hoffman R, Stearns M, Schwartz M, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Eng J Med* 1978; 299:448-51
11. Wolmark N, Fisher B, Wieand H, Henry R, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer—results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199:375-81
12. Chu D, Erickson C, Russell M, Thompson C, Lang N, Broadwater R, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126:3:314-6
13. Lewi H, Blungart L, Carter D, Gillis C, Hole D, Ratcliffe J, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71:206-8
14. Moertel CG, O'Fallon J, Go V, O'Connell M, Thynne G. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis in colorectal cancer. *Cancer* 1986; 196: 162-9
15. Scott NA, Wieand H, Moertel G, Cha S, Beart R, Lieber M. Colorectal cancer: Dukes stage, tumor site, preoperative plasma CEA level and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987; 122-1375-9
16. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2843-77

Del Editor**PUBLICACIÓN DUPLICADA**

El estándar de una publicación científica dicta que los artículos originales enviados para publicación no han sido publicados previamente ni están siendo considerados simultáneamente para su publicación en otra revista científica periódica. Los autores que envíen artículos para ser considerados en "ONCOLOGIA" serán recordados de este requerimiento al firmar la carta de exclusividad y la de cesión de los derechos de autor sobre la publicación enviada. La duplicación de una publicación es contraria a la ética que gobierna la diseminación de la información científica y los autores de trabajos científicos deben estar conscientes de que esta conducta es inaceptable.

