

Antígeno carbohidrato 19-9 versus antígeno carcinoembrionario en el pronóstico postoperatorio de cáncer colorrectal metastásico

Carbohydrate antigen 19-9 versus carcinoembryonic antigen in the postoperative prognosis of metastatic colorectal cancer

Miguel Ángel Puga Tejada¹, Marcelo Iván García Iturralde², Héctor Federico Vintimilla Espinoza³

¹Médico, Maestrante en Educación Superior, Médico rural Área 6 "Hospital Arenillas", El Oro, Ecuador

²Médico rural Hospital Regional "Dr. Verdi Cevallos Balda", Ministerio de Salud Pública, Portoviejo, Ecuador

³Médico Patólogo, Magíster en Bioquímica Clínica, Tratante del Departamento de Laboratorio de Emergencias del Hospital Regional del IESS "Dr. T.M.C.", Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Introducción: el adenocarcinoma colorrectal es una neoplasia maligna altamente prevalente, cuyo pronóstico posterior a cirugía curativa es valorado desde antaño, y aún a nivel nacional, a través de los marcadores antígeno carcinoembrionario y el CA 19-9. Guías anglosajonas y europeas no recomiendan solicitar este último con tal fin. Esto es contradicho por recientes estudios regionales.

Objetivo: determinar la utilidad pronóstica del CA 19-9 de manera individual y colectiva con el antígeno carcinoembrionario, como monitor metastásico posterior a cirugía por adenocarcinoma colorrectal.

Metodología: estudio longitudinal, observacional, descriptivo y retrospectivo, en pacientes quienes recibieron atención médica por parte del servicio de Oncología del Hospital Regional del IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", Guayaquil – Ecuador, de enero de 2011 hasta diciembre de 2012, con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal.

Resultados: de los 145 pacientes, el 51% presentó adenocarcinoma colorrectal (n=74), 32% carcinoma del recto (n=47) y un 15% carcinoma colorrectal (n=22). En un 12% se reportó escala de Dukes D, y un 23% de los pacientes presentó metástasis ulterior (n=33). Empleándole junto con el antígeno carcinoembrionario, el CA 19-9 presentó una sensibilidad del 78% y una especificidad 91% (p < 0.0001).

Conclusión: junto al antígeno carcinoembrionario, el CA 19-9 demuestra utilidad pronóstica en la predicción de metástasis ulterior a resección curativa de adenocarcinoma colorrectal. El CA 19-9 por sí solo constituye un marcador pronóstico poco útil, siendo el antígeno carcinoembrionario superior.

Palabras clave: CA-19-9, cáncer, CEA antígeno, colon, metástasis, prognosis.

ABSTRACT

Introduction: colorectal adenocarcinoma is a highly prevalent malignant neoplasia, which its prognosis after curative surgery is assessed since yesteryear, and still in Ecuador, across carcinoembryonic antigen and CA 19-9 markers. American and European guides don't advice to request this last one with that purpose. That contention is gainsaid by recent regional studies.

Objective: to determine the CA 19-9 prognostic utility alone and together with the carcinoembryonic antigen to monitor metastatic colorectal carcinoma after curative surgery.

Methodology: longitudinal, observational, descriptive and retrospective study, in patients with colorectal adenocarcinoma diagnosis who received medical care by the Oncology department of the Social Security Regional Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo", Guayaquil – Ecuador, from January 2011 to December 2012.

Results: from 145 patients, 51% presented colorectal adenocarcinoma (n=74), 32% rectal carcinoma (n=47) and 15% colorectal carcinoma (n=22). About 12% reported a Dukes scale and 23% subsequent metastasis (n=33). CA 19-9 together with carcinoembryonic antigen presented 78% sensitivity and 91% specificity (p < 0.0001).

Conclusion: overall with carcinoembryonic antigen, CA 19-9 has a prognostic utility predicting metastatic colorectal carcinoma after curative surgery. Alone, CA 19-9 constitutes an unhelpful prognosis marker, being the carcinoembryonic antigen better.

Keywords: CA-19-9, cancer, CEA antigen, colon, metastasis, prognosis.

Recibido 21/05/13; Revisado 24/05/13; Aceptado 15/11/13

¹Correspondencia: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

Conflicto de intereses: ninguno declarado

Cdla. Urdenor I Mz. 101 villa 57-58, PA, dpto. 3

Teléfono : (593-4) 227-6467; (593-9) 8317-9108

Correo electrónico: miguel.puga01@hotmail.com

© 2013 Revista MedPre

Cómo citar este artículo: Puga-Tejada MA, García-Iturralde MI, Vintimilla-Espinoza HF. Antígeno carbohidrato 19-9 versus antígeno carcinoembrionario en el pronóstico postoperatorio de cáncer colorrectal metastásico. MedPre. 2013 Diciembre;3(2):15-25

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma colorrectal es una de las neoplasias malignas más prevalentes alrededor del mundo, con 1.2 millones de casos nuevos y 0.6 millones de defunciones al año.¹ El antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidrato (CA) 19-9 son marcadores tumorales de uso clásico en pacientes con esta patología, dado que fueron identificados por primera vez en extractos tisulares correspondientes, en 1965² y 1981³ respectivamente. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) sugirió solicitar el CEA previa cirugía curativa, y cada tres meses luego de la misma, de corresponder a un estadio Dukes B o superior⁴. Sin embargo, la misma Institución no avala el uso del CA 19-9 con tales fines pronósticos,⁵ al igual que el Grupo Europeo de Marcadores Tumorales (EGTM) lo esclareció en su guía clínica del año 2007.⁶

Estas sugerencias parten de los correspondientes estudios regionales, bien anglosajones o europeos, concluyen en que el CA 19-9 es un marcador muy específico, pero poco sensible. Esto ha motivado ensayos respecto a su concentración en circulación mesentérica transoperatoria y líquido peritoneal, con resultados prometedores.⁹ Marcadores recientes como catepsina B, L y el activador del plasminógeno, han resultado poseer una sensibilidad superior al CA 19-9.¹⁰ Incluso ya hay un candidato diagnóstico patognomónico, el M2-PK.¹¹

En el Ecuador es tradicional solicitar CEA y CA 19-9 a fin de descartar metástasis a partir de adenocarcinoma colorrectal, o bien para realizar un seguimiento terapéutico postquirúrgico. La primera dada su alta especificidad, y la segunda porque la literatura internacional los consideró en su momento marcadores pronósticos de esta patología. Menéndez G. (Lima 2005), avaló el uso del CA 19-9,¹² contradiciendo sugerencias anglosajonas y europeas.¹³⁻¹⁸ El objetivo de esta investigación es determinar la utilidad pronóstica del CA 19-9 de manera individual y colectiva con el CEA, como monitor metastásico posterior a cirugía curativa a causa de adenocarcinoma colorrectal.

METODOLOGÍA

El presente es un estudio longitudinal, observacional, descriptivo y retrospectivo. La población diana comprendió todos aquellos pacientes atendidos por el servicio de Oncología del Hospital Regional del IESS "Dr. Teodoro

Maldonado Carbo", de la ciudad de Guayaquil - Ecuador, durante el periodo comprendido desde el 01 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2012, con diagnóstico presuntivo o definitivo de carcinoma o adenocarcinoma de colon y/o recto, indistintamente. Éste corresponde, de acuerdo su localización y extensión, a los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) C18, C19 y C20. El estudio se realizó previa autorización por escrito de la Dirección Técnica de Investigación y Docencia. La población diana ascendió a 548 pacientes.

Se incluyeron aquellos pacientes intervenidos de colectomía, proctectomía o proctocolectomía (de ahora en adelante cirugía curativa), bien total o parcial, programada, e indistintamente de su presunción diagnóstica; con marcadores tumorales CEA y CA 19-9 cuantificados previa intervención quirúrgica, y posteriormente, al cabo de no menos de un mes posterior a la misma; y reporte histopatológico de la pieza quirúrgica obtenida, en donde se detalle la localización y extensión de la lesión, de manera que permitan determinar su gravedad según el estadio anatomopatológico de Dukes, modificado por Astler – Coller (de ahora en adelante, escala de Dukes), en caso de no detallarse. Quedaron excluidos aquellos pacientes menores de 18 años; de resolución paliativa; con antecedentes patológicos personales (APP) de enfermedad renal crónica, o bien APP de otras neoplasias del tubo digestivo, enfermedad hepática o pulmonar crónica, salvo que se trate de metástasis hepática y/o pulmonar, indistintamente, a partir de la neoplasia en estudio (carcinoma o adenocarcinoma de colon y/o recto, indistintamente) intervenida quirúrgicamente; fumadores, comprendiéndose por tal criterio a aquellos pacientes fumadores activos, y aquellos quienes dejaron de fumar dentro de los últimos quince años previa cirugía curativa, debido a que el hábito tabáquico incrementa los niveles de CEA.

El cálculo de la muestra se realizó a través de la fórmula: $n = (N\sigma^2 Z^2) / ((N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2)$; en donde "n" es el número de pacientes quienes constituirán la muestra; "N" equivale a la población de 548 pacientes; "σ" corresponde a la desviación estándar de la población, en donde se empleó la constante de 0.5; "Z" representa el nivel de confianza, el cual en el presente estudio asciende a 95%, equivalente a 1.96 en la fórmula; "e" es el límite aceptable de error muestral, en esta investigación se decidió 0.07, como valor promedio entre el rango permisible para esta

cifra: de 0.05 a 0.09. El valor obtenido fue de 144.56, aproximando la muestra definitiva a 145 pacientes. A partir de la población diana, se procedió a la admisión y exclusión de pacientes según los criterios de selección. La muestra finalmente se constituyó por 177 pacientes. Dado que son necesarios 145 individuos según el cálculo de la muestra, se optó por el muestreo aleatorio simple a fin de definir a los integrantes del estudio.

Se procedió a realizar la correspondiente revisión de la historia clínica digital de cada miembro de la población a través de la plataforma hospitalaria AS/400. Se verificó únicamente las evoluciones correspondientes al servicio de Oncología, bien hospitalización o consulta externa, los resultados de laboratorio disponibles, previa intervención quirúrgica y mediáticamente posterior a la misma, y el reporte patológico correspondiente.

Entre las variables del estudio constan: edad en años; género: masculino o femenino; concentración sérica preoperatoria y treinta días posoperatoria de CEA y CA 19-9: en nanogramos (ng/ml) y unidades internacionales (UI/ml) por mililitro respectivamente; la escala de Dukes cualificada según sea el grado: A, B, C o D; número de ganglios metastásicos hallados; presencia ulterior de metástasis, Sí o No, y el lugar: hepática, pulmonar, peritoneal o no especificada; la localización: ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente, sigmoide, recto o no especificado; y la defunción, Sí o No.

Primero se procedió a la tabulación de valores de CEA y/o CA 19-9 preoperatorio tomando como condición de expuesto aquellos con un valor de CEA preoperatorio por encima de 5 ng/ml, y/o de CA 19-9 superior a 37 UI/ml. Los valores séricos preoperatorios de ambos marcadores fueron comparados con el estadio de Dukes, dada la relación cronológica en donde ambas variables corresponden a un momento determinado: el preoperatorio. Se definió como condición de enfermos el estadio de Dukes D. Así, se define el grupo de estudio I: "Estadio Dukes vs. marcadores preoperatorios"; en donde tenemos los siguientes subgrupos de estudio: IA – Dukes vs. CEA preoperatorio; IB – Dukes vs. CA 19-9 preoperatorio; IC – Dukes vs. CEA y CA 19-9 preoperatorio; y ID – Dukes vs. CEA o CA 19-9 preoperatorio.

Luego se comparó dicho estadio con la relación transoperatoria de marcadores, en la cual se define como

expuesto aquellos pacientes en quienes se incrementó los valores séricos de marcadores tumorales luego de la cirugía curativa, independientemente del nivel de corte establecido anteriormente. Se consideró la misma condición de enfermo del estudio I. Así, se define el grupo de estudio II: "Estadio Dukes vs. relación transoperatoria de marcadores"; en donde tenemos los siguientes subgrupos de estudio: IIA – Dukes vs. CEA transoperatorio; IIB – Dukes vs. CA 19-9 transoperatorio; IIC – Dukes vs. CEA y CA 19-9 transoperatorio; y IID – Dukes vs. CEA o CA 19-9 transoperatorio.

Se realizó la misma comparación efectuada en el grupo I usando los valores postoperatorios con los mismos parámetros de corte, pero teniendo por condición de enfermo la presencia ulterior de metástasis, dentro de los dos años inmediato posterior a cirugía curativa¹⁶⁻¹⁷ (este criterio se mantendrá siempre que se estudie presencia ulterior de metástasis). Esto dado que, dicha cifra es, al igual que la metástasis, hallazgos postoperatorios. Así, se define el grupo de estudio III: "Presencia ulterior de metástasis vs. marcadores postoperatorios"; en donde tenemos los siguientes subgrupos de estudio: IIIA – Metástasis vs. CEA postoperatorio; IIIB – Metástasis vs. CA 19-9 postoperatorio; IIIC – Metástasis vs. CEA y CA 19-9 postoperatorio; y IIID – Metástasis vs. CEA o CA 19-9 postoperatorio.

Una comparación con la relación transoperatoria fue realizada al igual como se hizo con los valores preoperatorios. Se consideró la misma condición de enfermo del estudio III. Así, se define el grupo de estudio IV: "Presencia ulterior de metástasis vs. relación transoperatoria de marcadores"; en donde tenemos los siguientes subgrupos de estudio: IVA – Metástasis vs. CEA transoperatorio; IVB – Metástasis vs. CA 19-9 transoperatorio; IVC – Metástasis vs. CEA y CA 19-9 transoperatorio; y IVD – Dukes vs. CEA o CA 19-9 transoperatorio.

Se realizó una quinta correlación entre los valores postoperatorios (con los mismos valores de corte del estudio III), teniendo como criterio de enfermo tanto el estadio de Dukes D como la presencia ulterior de metástasis. Así, se define el grupo de estudio V: "Presencia ulterior de metástasis vs. marcadores postoperatorios"; en donde tenemos los siguientes subgrupos de estudio: VA – Estadio Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CEA postoperatorio; VB – Estadio de Dukes y presencia ulterior

de metástasis vs. CA 19-9 postoperatorio; VC – Estadio de Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CEA y CA 19-9 postoperatorio; y VD – Estadio de Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CEA o CA 19-9 postoperatorio.

Finalmente, se correlacionó la relación transoperatoria de los marcadores con la misma condición de enfermo del grupo de estudio V. Así, se define el grupo de estudio VI: “Presencia ulterior de metástasis vs. relación transoperatoria”; en donde tenemos los siguientes subgrupos de estudio: VIA – Estadio Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CEA transoperatorio; VIB – Estadio de Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CA 19-9 transoperatorio; VIC – Estadio de Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CEA y CA 19-9 transoperatorio; y VID – Estadio de Dukes y presencia ulterior de metástasis vs. CEA o CA 19-9 transoperatorio.

La tabulación de datos y el cálculo de sensibilidad y especificidad, así como la razón de momios (OR) y la *p* significativa se realizaron en Microsoft Excel® 2007. La estadística descriptiva fue calculada empleando el programa IBM SPSS Statistics® versión 20. A través de Meta-DiSc (ES)® 1.1.1 se obtuvieron los gráficos cuales ilustran los resultados del presente estudio. Los valores de *p* menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significantes. Los autores declaran que no existió ningún tipo de conflicto de interés durante el desarrollo de la presente investigación.

RESULTADOS

La población de estudio se encontró constituida por 145 individuos (Gráfico 1), de los cuales 63 pacientes pertenecían al género femenino y otros 82 al masculino, un 43% y 57% respectivamente. La edad promedio fue de 63 años, con una media de 61, mediana de 63, moda de 73, y un rango cual va desde los 27 hasta los 97 años de edad.

En el 51% de los casos, es decir, en 74 individuos, la lesión se localizó estrictamente en el colon; en 12 de ellos la lesión se extendía por más de una porción del marco colónico; mientras que otros 47 pacientes presentaron carcinoma rectal. El 15% de la población de estudio, 22 individuos, presentó de manera sincrónica ambas neoplasias. El estadio de Dukes más frecuente fue el B, con 99 pacientes (68%), seguido del A, D y C. Un 22% de los pacientes presentaron metástasis. La más frecuente fue

hacia hígado (12%) seguida de pulmón (2%) y peritoneo (1%). Cabe mencionar que 8 pacientes (5.5%) presentaron metástasis en las tres regiones. Un total de 9 pacientes ya habían fallecido, correspondiendo a un 6.2% (Tabla 1).

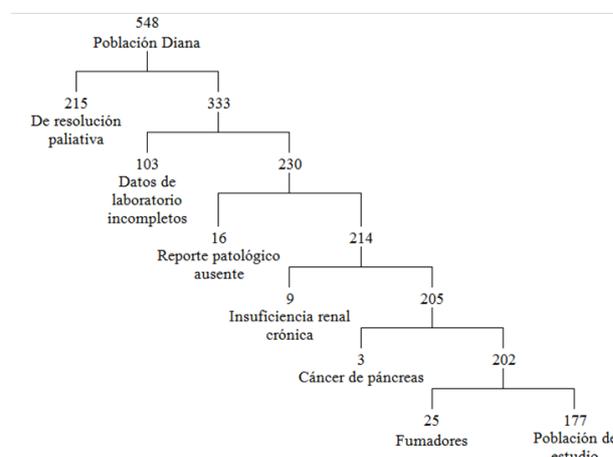


Gráfico 1. Obtención de la población de estudio a partir de la población diana

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

La correlación entre el estadio de Dukes y los niveles preoperatorios de CEA o CA 19-9 mostraron la más alta sensibilidad de los marcadores en el grupo de estudio I, 61% (0.7724), cuando ambos marcadores se utilizaron de manera combinada, siempre y cuando se considere positiva la prueba, con el hecho de que solo uno de los dos cruce el nivel de corte preestablecido (subgrupo ID). Durante el empleo de ambos marcadores, teniendo en cuenta que ambos deberán de ser positivos para considerar positiva la prueba (subgrupo IC) se demostró una sensibilidad del 44% (0.7724), y una especificidad del 91% (0.00001), acotándose que esta fue la más alta especificidad obtenida a lo largo del estudio. Utilizados de forma separada, en el grupo I, el CEA resultó ser más sensible, 55% ($p=0.7724$), pero el CA 19-9 más específico, 87% (0.00001). Aún así, los valores obtenidos por sensibilidad fueron los menos significativos del estudio (Gráfico 2).

Dentro de la correlación entre el estadio de Dukes vs. la relación transoperatoria de los marcadores tumorales (grupo II), aquí se evidenció la mayor sensibilidad del estudio, 78% ($p=0.0002$) a favor del uso combinado de ambos marcadores (subgrupo IID), teniendo por condición el incremento de uno de los dos a fin de considerar positiva la prueba (Gráfico 3).

Tabla 1. Características de la población

Características	Nº. de pacientes	Porcentaje
Género		
Femenino	63	43.45
Masculino	82	56.55
Edad		
Promedio	62.94	
Media	61.01	
Mediana	63	
Moda	73	
Máximo	97	
Mínimo	27	
Localización		
Colon	74	51.03
Ciego	15	
Ascendente	19	
Ángulo hepático	2	
Transverso	4	
Ángulo esplénico	0	
Descendente	9	
Sigmoideo	29	
Contiguo	12	
No especificado	34	
Recto	47	32.41
Colorrectal	22	15.17
Escala de Dukes		
A	22	15.17
B	99	68.28
C	6	4.14
D	18	12.41
Metástasis		
Presencia ulterior de metástasis:	33	22.76
Hepática	12	8.28
Pulmonar	3	2.07
Peritoneal	2	1.38
Hepática y pulmonar	5	3.45
Pulmonar y peritoneal	0	0.00
Hepática y peritoneal	3	2.07
Hepática, pulmonar y peritoneal	8	5.52
Ausencia de metástasis	112	77.24
Defunción		
	9	6.21

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

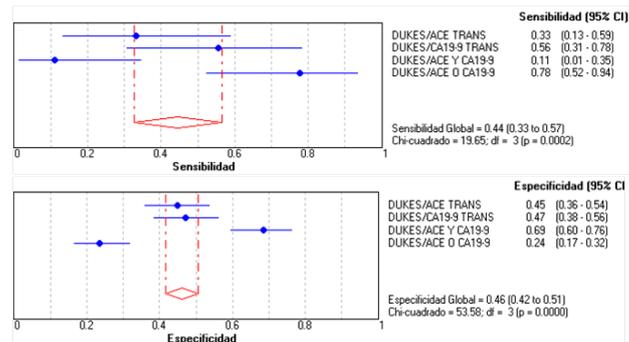


Gráfico 3. Intervalo de confianza en la sensibilidad y especificidad obtenida entre la relación del estadio de Dukes vs. la relación transoperatoria de los marcadores tumorales (grupo II)

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

Al utilizar por condición de no enfermo, la ausencia ulterior de metástasis (grupo III), llama la atención una especificidad del 88%, al considerar el uso del CA 19-9 postoperatorio, o bien en compañía del CEA, siempre y cuando ambos den resultados negativos a fin de considerar negativa la prueba (subgrupo IIIC). Estas cifras arrojaron p poco significativas para la sensibilidad. En contraste, comparando dicha condición de enfermo como presencia ulterior de metástasis, con la relación transquirúrgica, se obtuvo una sensibilidad del 75% (p=0.006) empleando ambos marcadores en conjunto, teniendo por condición el incremento de uno de los dos a fin de considerar positiva la prueba (subgrupo IVD). Una especificidad del 71% (p=0.00001) se consiguió en cambio, si se verifica que ninguno de los dos marcadores muestre incremento transoperatorio, a fin de dar un pronóstico metastásico a favor del paciente (subgrupo IVC) (Gráficos 4 y 5).

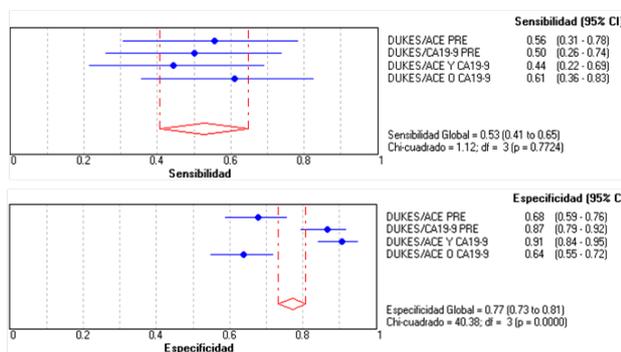


Gráfico 2. Intervalo de confianza en la sensibilidad y especificidad obtenida entre la relación del estadio de Dukes vs. los niveles preoperatorios de los marcadores tumorales (grupo I)

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

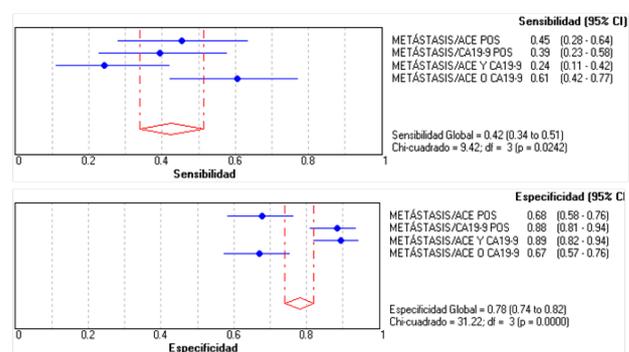


Gráfico 4. Intervalo de confianza en la sensibilidad y especificidad obtenida entre la relación de la presencia ulterior de metástasis vs los niveles postoperatorios de los marcadores tumorales (grupo III)

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

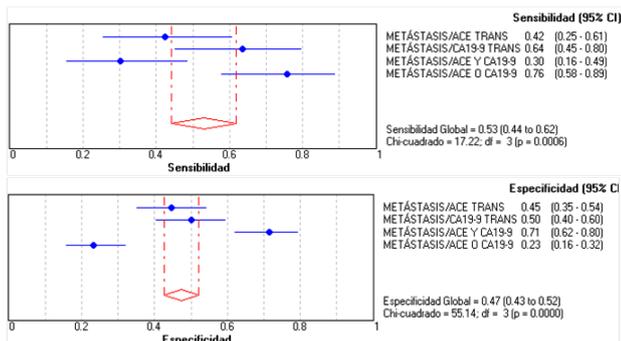


Gráfico 5. Intervalo de confianza en la sensibilidad y especificidad obtenida entre la relación de la presencia ulterior de metástasis vs. la relación transoperatoria de los marcadores tumorales (grupo IV)

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

En la comparación entre el estadio de Dukes y la presencia ulterior de metástasis, al unísono, junto a niveles séricos de CA 19-9 postoperatorios (grupo V), en pacientes quienes presenten estadio Dukes diferente al D, o ausencia de metástasis, en donde dicho marcador se presente negativo, corresponderá a una especificidad del 84% (subgrupo VB). La comparación de la antedicha condición de enfermo, junto con la relación transoperatoria, demostró una sensibilidad del 77% (p=0.0004) en caso de emplearse ambos marcadores, esperando el incremento solo de uno de ellos a fin de considerar positiva la prueba (subgrupo VID). (Gráficos 6 y 7). El estudio demostró una sensibilidad y especificidad del CEA del 41% y 56%, y del CA 19-9 del 51% y 67%. El estudio alcanzó una significancia menor a 0.0001 (Tabla 2). Se obtuvo una curva SROC por debajo de la línea media, para ambos marcadores (Gráfico 8 y 9).

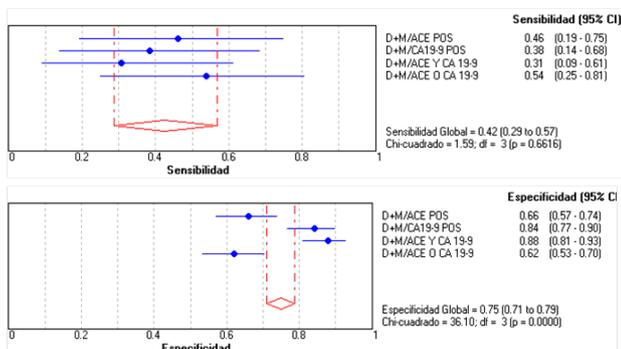


Gráfico 6. Intervalo de confianza en la sensibilidad y especificidad obtenida entre la relación del estadio de Dukes y la presencia ulterior de metástasis vs. los niveles postoperatorios de los marcadores tumorales (grupo V)

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

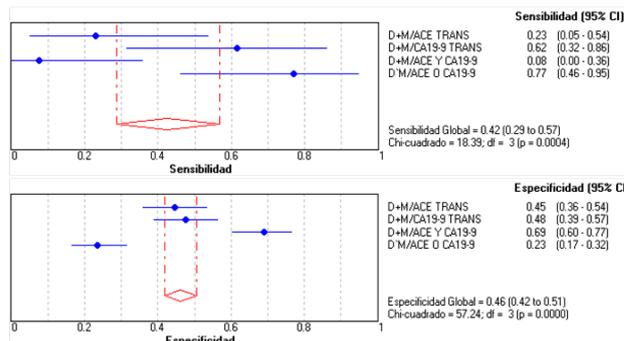


Gráfico 7. Intervalo de confianza en la sensibilidad y especificidad obtenida entre la relación del estadio de Dukes y la presencia ulterior de metástasis vs. la relación transoperatoria de los marcadores tumorales (grupo VI)

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

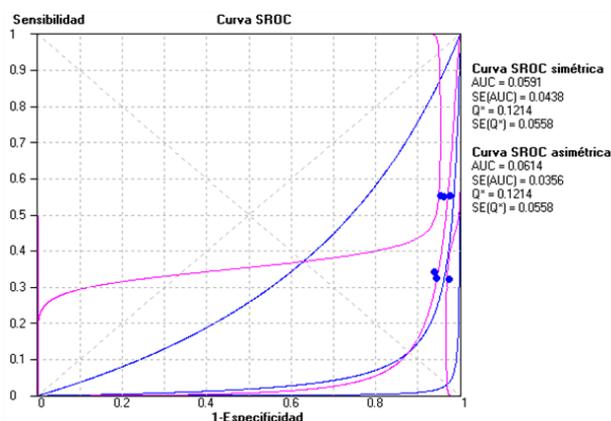


Gráfico 8. Curva SROC que compara la tendencia pronóstica (azul) tanto de los valores obtenidos en todos los planteamientos, a partir del CEA

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

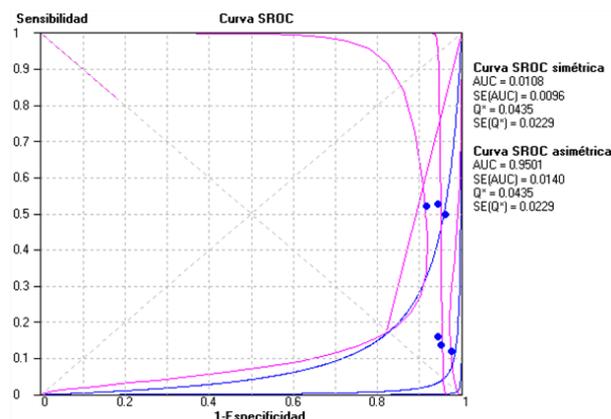


Gráfico 9. Curva SROC que compara la tendencia pronóstica (azul) tanto de los valores obtenidos en todos los planteamientos, a partir del CA 19-9

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, razón de momios y significancia según cada aplicación propuesta de los marcadores tumorales.

Subgrupo de estudio	VP	FP	FN	VN	S	P	E	P	OR		
IA: Dukes / CEA preoperatorio	10	6.9%	41	28.3%	8	5.5%	86	59.3%	55.56%	67.72%	2.62
IB: Dukes / CA 19-9 preoperatorio	9	6.2%	17	11.7%	9	6.2%	110	75.9%	50.00%	86.61%	6.47
IC: Dukes / CEA y CA 19-9 preoperatorio	8	5.5%	12	8.3%	10	6.9%	115	79.3%	44.44%	90.55%	7.67
ID: Dukes / CEA o CA 19-9 preoperatorio	11	7.6%	46	31.7%	7	4.8%	81	55.9%	61.11%	63.78%	2.77
PROMEDIO Grupo I: Estadio Dukes & marcadores preoperatorios									0.7724	77.17%	0.0000
IIA: Dukes / CEA transoperatorio	6	4.1%	70	48.3%	12	8.3%	57	39.3%	33.33%	44.88%	0.41
IIIB: Dukes / CA 19-9 transoperatorio	10	6.9%	67	46.2%	8	5.5%	60	41.4%	55.56%	47.24%	1.12
IIIC: Dukes / CEA y CA 19-9 transoperatorio	2	1.4%	40	27.6%	16	11.0%	87	60.0%	11.11%	68.50%	0.27
IIID: Dukes / CEA o CA 19-9 transoperatorio	14	9.7%	97	66.9%	4	2.8%	30	20.7%	77.78%	23.62%	4.22
PROMEDIO Grupo II: Estadio de Dukes & relación transoperatoria									0.0002	46.06%	0.0000
IIIA: Metástasis / CEA postoperatorio	15	10.3%	36	24.8%	18	12.4%	76	52.4%	45.45%	67.86%	1.76
IIIB: Metástasis / CA 19-9 postoperatorio	13	9.0%	13	9.0%	20	13.8%	99	68.3%	39.39%	88.39%	4.95
IIIC: Metástasis / CEA y CA 19-9 postoperatorio	8	5.5%	12	8.3%	25	17.2%	100	69.0%	24.24%	89.29%	2.67
IIID: Metástasis / CEA o CA 19-9 postoperatorio	20	13.8%	37	25.5%	13	9.0%	75	51.7%	60.61%	66.96%	0.66
PROMEDIO Grupo III: Metástasis & marcadores postoperatorios									0.0242	78.13%	0.0000
IV A: Metástasis / CEA transoperatorio	14	9.7%	62	42.8%	19	13.1%	50	34.5%	42.42%	44.64%	0.59
IV B: Metástasis / CA 19-9 transoperatorio	21	14.5%	56	38.6%	12	8.3%	56	38.6%	63.64%	50.00%	1.75
IV C: Metástasis / CEA y CA 19-9 transoperatorio	10	6.9%	32	22.1%	23	15.9%	80	55.2%	30.30%	71.43%	1.09
IV D: Metástasis / CEA o CA 19-9 transoperatorio	25	17.2%	86	59.3%	8	5.5%	26	17.9%	75.76%	23.21%	2.84
PROMEDIO Grupo IV: Metástasis & relación transoperatoria									0.0006	47.32%	0.0000
VA: Dukes + Metástasis / CEA postoperatorio	6	4.1%	45	31.0%	7	4.8%	87	60.0%	46.15%	65.91%	1.66
VB: Dukes + Metástasis / CA 19-9 postoperatorio	5	3.4%	21	14.5%	8	5.5%	111	76.6%	38.46%	84.09%	3.30
VC: Dukes + Metástasis / CEA y CA 19-9 postoperatorio	4	2.8%	16	11.0%	9	6.2%	116	80.0%	30.77%	87.88%	3.22
VD: Dukes + Metástasis / CEA o CA 19-9 postoperatorio	7	4.8%	50	34.5%	6	4.1%	82	56.6%	53.85%	62.12%	1.01
PROMEDIO Grupo V: Estadio de Dukes y Metástasis & marcadores postoperatorios									0.6616	75.00%	0.0000
VIA: Dukes + Metástasis / CEA transoperatorio	3	2.1%	73	50.3%	10	6.9%	59	40.7%	23.08%	44.70%	0.24
VIB: Dukes + Metástasis / CA 19-9 transoperatorio	8	5.5%	69	47.6%	5	3.4%	63	43.4%	61.54%	47.73%	1.46
VIC: Dukes + Metástasis / CEA y CA 19-9 transoperatorio	1	0.7%	41	28.3%	12	8.3%	91	62.8%	7.69%	68.94%	0.18
VID: Dukes + Metástasis / CEA o CA 19-9 transoperatorio	10	6.9%	101	69.7%	3	2.1%	31	21.4%	76.92%	23.48%	2.35
PROMEDIO Grupo VI: Estadio de Dukes y Metástasis & relación transoperatoria									0.0004	46.21%	0.0000
PROMEDIO CEA									41.00%	55.95%	1.21
PROMEDIO CA 19-9									51.43%	67.34%	3.18
PROMEDIO CEA y CA 19-9									24.76%	79.43%	2.52
PROMEDIO CEA o CA 19-9									67.67%	43.86%	1.81
PROMEDIO FINAL									46.22%	61.65%	1.57

VP: verdadero positivo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VN: verdadero negativo; S: sensibilidad; p: significancia; E: especificidad; OR: razón de momios

Elaborado por: Md. Miguel Ángel Puga Tejada

DISCUSIÓN

El CEA y el CA 19-9 son expresados a partir de las células epiteliales neoplásicas del adenocarcinoma colorrectal, en particular en casos avanzado.⁴ Elevadas concentraciones de CEA han sido reportadas, en asociación con un mal pronóstico postoperatorio en tales pacientes.¹⁸⁻²³ Lin et al. llegó a la conclusión de que la concentración de CEA en el postoperatorio inmediato es un factor pronóstico independiente y recomienda un seguimiento agresivo, prestando especial atención a la recurrencia hepática.²⁴

El CA 19-9 se utiliza a menudo en combinación con CEA para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal, a pesar de que el CA 19-9 se considere un marcador menos sensible.²⁵⁻³¹ En un estudio reciente se reportó que el CA 19-9 puede ser un factor pronóstico del adenocarcinoma colorrectal en pacientes con concentraciones normales de CEA y recomiendan un seguimiento agresivo en búsqueda de metástasis pulmonares.³² Otro estudio evidenció diferencias significativas en las concentraciones del CEA y el CA 19-9 entre estadios tempranos vs. tardíos del adenocarcinoma colorrectal metastásico,³³ mientras que otro reporto también que las elevaciones de CEA postoperatorias fueron útiles para identificar micrometástasis posteriores a una resección primaria del tumor.³⁴ Por otro lado, existen investigaciones donde han mostrado resultados contradictorios y una sensibilidad muy baja de los marcadores tumorales como para ser considerados como factores pronósticos.³⁵⁻³⁷

Esta investigación relaciona los niveles o fluctuaciones de los marcadores tumorales en estudio, el CEA y el CA 19-9, con dos condiciones de enfermo diferentes: el estadio de Dukes y la presencia ulterior de metástasis. Al comparar con los niveles séricos preoperatorios de ambos marcadores, se propone como condición de enfermo el estadio Dukes D,⁵ dado que corresponde directamente con enfermedad metastásica.¹² Mientras que al utilizar los marcadores postoperatorios, se emplea directamente la evidencia clínica de metástasis.

Los valores de corte en ambos marcadores fueron los mismos sugeridos por el Laboratorio Clínico del nosocomio anfitrión. El incremento transoperatorio³⁴ de dichos marcadores fue considerado como un factor de exposición positivo, independientemente del nivel de corte de los valores previamente propuesto.

La intención al realizar dicha comparación entre el estadio Dukes y la presencia ulterior de metástasis radica en confirmar si la segunda es superior en sensibilidad o especificidad vs. la primera, o bien ambas vs. la primera, pues de esta forma también se confirma la capacidad de la información obtenida, antes de que ésta sea capaz de predecir metástasis a futuro. Para tal efecto, se obtuvo que de aquellos planteamientos comparativos específicamente con la escala de Dukes, y niveles transoperatorios y preoperatorios, se obtuvo la mayor sensibilidad y especificidad respectivamente, dentro de una significancia estadística.

El presente estudio demostró además una p global < 0.0001 , lo cual significa que los resultados son estadísticamente significativos y no se deben al azar. Tanto la sensibilidad como la especificidad, en general, fueron bajas en el presente estudio: CEA 41% y 56%, CA 19-9, 51% y 67% respectivamente. Sin embargo existió una mayor significancia estadística en la especificidad de los planteamientos, que en la sensibilidad de los mismos, además de mencionar que ambos marcadores fueron siempre más específicos que sensibles, hipótesis ya defendida y aceptada por la literatura extranjera. Por ende no se recomienda su uso como pruebas pronósticas de manera individual, tal y como lo revela además la curva ROC para ambos marcadores, en donde una vez más, se otorga la razón a la evidencia foránea: el CEA es superior como prueba pronóstica que el CA 19-9, en general.

De todas formas, estos valores de sensibilidad y especificidad varían de acuerdo a como se utilicen. A continuación se expone un ejemplo empleando los planteamientos comparativos que arrojaron mayor sensibilidad y especificidad, dentro de la significancia estadística admitida: si deseo emplear el CA 19-9 con fines pronósticos en un paciente intervenido a resección quirúrgica curativa de adenocarcinoma colorrectal, deberé primeramente solicitar además el CEA preoperatorio y treinta días postoperatorio de igual forma. En caso que los niveles de uno u otro marcador se incrementen al cabo de un mes posterior a la cirugía, con un reporte histopatológico compatible con Dukes D, existirá un 78% de probabilidad de que el paciente realice metástasis a futuro. Este valor rivaliza con los obtenidos en estudios regionales.¹⁸ En cambio, si ambos marcadores preoperatorios únicamente, se muestran negativos, con un Dukes diferente al D, existe un 91% de probabilidad de que el paciente no realice metástasis a futuro. Por ende, los datos de laboratorio y

patológicos obtenidos desde el momento de la cirugía, y dentro de un mes, son útiles para el pronóstico de metástasis, si bien presenta esta sea más negativa antes que positiva.

CONCLUSIONES

El CA 19-9 demuestra utilidad como marcador pronóstico en la predicción de metástasis ulterior a resección curativa de adenocarcinoma colorrectal, siempre y cuando se use de manera combinada con el CEA, dado que de manera sola, no es mayormente útil. Comparándole con el CEA, presentó una sensibilidad y especificidad superior, sin embargo, la curva ROC determinó que por sí solos el CEA es superior como prueba pronóstica que el CA 19-9.

RECOMENDACIONES

Se sugiere diseñar estudios prospectivos que permitan emplear un número superior de pacientes, tabulando la concentración sérica de estos marcadores a varios intervalos de meses plazo. En lo posible, si la población lo permite, utilizar además como criterio de exclusión APP de diabetes mellitus.⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang XQ, Chen C, Wang FB, Peng CW, Li Y. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and carbohydrate antigen 125 as prognostic factors for recurrence-free survival in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(5):1251-6.
2. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor – specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med.* 1965 Mar 1;121:439-62.
3. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science.* 1981 Apr 3;212(4490):53-5.
4. Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2009 Feb;100(2):195-9. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.01022.x.
5. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Nov 20;24(33):5313-27. Epub 2006 Oct 23.
6. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer.* 2007 Jun;43(9):1348-60. Epub 2007 May 18.
7. Uygur-Bayramicli O, Dabak R, Orbay E, Dolapcioglu C, Sargin M, Kilicoglu G, et al. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels. *World J Gastroenterol.* 2007 Oct 28;13(40):5357-9.
8. Ventrucci M, Pozzato P, Cipolla A, Uomo G. Persistent elevation of serum CA 19-9 with no evidence of malignant disease. *Dig Liver Dis.* 2009 May;41(5):357-63. doi: 10.1016/j.dld.2008.04.002. Epub 2008 Jul 3.
9. Lee IK, Kim do H, Gorden DL, Lee YS, Sung NY, Park GS, et al. Prognostic value of CEA and CA 19-9 tumor markers combined with cytology from peritoneal fluid in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr;16(4):861-70. doi: 10.1245/s10434-008-0294-3. Epub 2009 Feb 3.
10. Herszényi L, Farinati F, Cardin R, István G, Molnár LD, Hritz I, et al. Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2008 Jul 10;8:194. doi: 10.1186/1471-2407-8-194.
11. Rizk MM, Zakaria NH, Ghazal AH, Medhat M. M2-PK, CA 19-9 and CEA in patients with different stages of colorectal carcinoma. *Alexandria Bulletin.* 2009;45(2):473-7.
12. Meléndez-Orozco GR. Sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 en cáncer de páncreas y cánceres asociados. Lima, presentada en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, previa obtención del grado de Especialista en Patología Clínica. 2005.
13. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring inpatients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3681-6. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0904.
14. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Prognostic value of serum tumor antigen CA 19-9 after curative

- resection of colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2009 Oct;29(10):4303-8.
15. Mourtzikou A, Stamouli M, Kroupis C, Christodoulou S, Skondra M, Kastania A, et al. Evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA), epidermal growth factor receptor (EGFR), epithelial cell adhesion molecule EpCAM (GA733-2), and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) levels in colorectal cancer patients and correlation with clinicopathological characteristics. *Clin Lab.* 2012;58(5-6):441-8.
 16. Ramírez-Rodríguez JM, Aguilera-Diago V. [Local recurrence in colon and rectal cancer]. *Cir Esp.* 2005 Dec;78(6):344-50.
 17. Rodríguez-Fernández Z, González-Rodiles-Heredia RE; Casaus-Prieto A. Cáncer de colon recurrente: intervalo libre de enfermedad y tratamiento adyuvante. *Medisan*, 2009, vol. 13, no 6.
 18. Formica V, Massara MC, Portarena I, Fiaschetti V, Grenga I, Del Vecchio Blanco G, et al. Role of CA 19.9 in predicting bevacizumab efficacy for metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Biomark.* 2009;5(4):167-75. doi: 10.3233/CBM-2009-0101.
 19. Forones NM, Tanaka M. CEA and CA19-9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 1999 Mar-Apr;46(26):905-8.
 20. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998 Nov;78(10):1346-9.
 21. Morales-Gutiérrez C, Vegh I, Colina F, Gómez-Cámara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer.* 1999 Nov 1;86(9):1675-81.
 22. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20: 5195-8.
 23. Gasser M, Gerslauer C, Grimm M, Bueter M, Lebedeva T, Lutz J, et al. Comparative analysis of predictive biomarkers for therapeutical strategies in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Apr;14(4):1272-84. Epub 2007 Jan 9.
 24. Gobbi PG, Valentino F, Berardi E, Tronconi C, Brugnattelli S, Luinetti O, et al. New insights into the role of age and carcinoembryonic antigen in the prognosis of colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2008 Jan 29;98(2):328-34. Epub 2007 Nov 20.
 25. Lin JK, Lin CC, Yang SH, Wang HS, Jiang JK, Lan YT, et al. Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than is preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Sep;26(9):1135-41. doi: 10.1007/s00384-011-1209-5. Epub 2011 May 3.
 26. Wanebo AJ, Stearns M, Schwartz MK. Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 1978 Oct;188(4):481-93.
 27. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki MA, Nanashima A, Yamaguchi H, et al. Preoperative serum level of CA 19-9 predicts recurrence after curative surgery in node-negative colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology.* 2003 May-Jun;50(51):696-9.
 28. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr., American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1865-78.
 29. Filella X, Molina R, Grau JJ, Piqué JM, Garcia-Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992;216: 55-9.
 30. Diez M, Cerdán FJ, Pollán M, Maestro ML, Ortega MD, Martínez S, et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 1994;14: 2819-25.
 31. Liska V, Holubec L Jr., Treska V, Skalicky T, Sutnar A, Komunda S, et al. Dynamics of serum levels of tumour markers and prognosis of recurrence and survival after liver surgery for colorectal liver metastases. *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):2861-4.
 32. Ueda T, Shimada E, Urakawa T. The clinicopathologic features of serum CA19-9-positive colorectal cancers. *Surg Today.* 1994;24(6):518-25.
 33. Lin PC, Lin JK, Lin CC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancer patients with normal level of carcinoembryogenic antigen and may help predict lung metastasis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Oct;27(10):1333-8. Epub 2012 Mar 20.
 34. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma.* 2008;55(2):138-42.
 35. Nicolini A, Caciagli M, Zampieri F, Ciampalini G, Carpi A, Spisni R, et al. Usefulness of CEA, TPA,

- GICA, CA72.4, and CA195 in the diagnosis of primary colorectal cancer and at its relapse. *Cancer Detect Prev.* 1995;19(2):183-95.
36. Filella X, Molina R, Piqué JM, Garcia-Valdecasas JC, Grau JJ, Novell F, et al. Use of CA19-9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA. *Tumour Biol* 1994;15:1-6.
37. Plebani M, De Paoli M, Basso D, Roveroni G, Giacomini A, Galeotti F, et al. Serum tumor markers in colorectal cancer staging, grading, and follow-up. *J Surg Oncol.* 1996 Aug;62(4):239-44.