ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE ANTÍGENO CARCINOEMBRYONARIO (CEA) Y VARIABLES PRONÓSTICAS DEL ADENOCARCINOMA DE COLON

ASSOCIATION BETWEEN LEVELS OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) AND PROGNOSTIC VARIABLES OF COLON CANCER

Dr. Christian Asad Armele Casco¹, Est. Univ. Yessica Monserrath Barreto Melgarejo², Est. Univ. Diego Gustavo Cañete Medina², Est. Univ. Mario Andrés Figueredo Mora², Est. Univ. Giovanni Marcel Pitta Villasboa², Est. Univ. Lisa Gayatri Velázquez Panadam²

RESUMEN

Objetivos: Determinar la asociación de los niveles de Antígeno Carcinoembryonario (CEA) con variables pronósticas de cáncer de colon.

Métodos: Estudio observacional analítico retrospectivo de corte transversal, del 2005 al 2015. Población: Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Adenocarcinoma de colon internados en los Servicios de la Primera y Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de San Lorenzo. Muestreo no probabilístico de conveniencia. Materiales: Fichas clínicas de los pacientes.

Resultados: 76 fichas fueron analizadas, con el diagnóstico de adenocarcinoma de colon. Predominio del sexo femenino en un 53%. La media de las edades fue de $58,59 \pm 14,97$. 54% de los pacientes consultaron por dolor abdominal. 54% corresponden al colon derecho. Buscando una relación entre el valor de CEA y los factores pronósticos tenidos en cuenta para el adenocarcinoma de colon se obtuvo una diferencia no significativa en todos los casos, tomando como valor significativo una $p < 0,05$.

Conclusión: Los valores de CEA no se relacionan o son independientes de las variables que pueden indicar severidad en el cáncer de colon.

Palabras clave: colon, adenocarcinoma, antígeno carcinoembryonario.

ABSTRACT

Objectives: Determinate the association between levels of Carcinoembryonic Antigen (CEA) and prognostic variables of colon cancer

Method: Cross-sectional, retrospective analytical observational study, from 2005 to 2015. Population: Patients with anatomopathological diagnosis of colon adenocarcinoma admitted to the Services of the 1st and 2nd Cathedra of Surgical Clinic of the Hospital de Clínicas of San Lorenzo. Non-probabilistic sampling by convenience. Materials: Clinical records of patients.

Results: 76 patient records were analyzed, with the diagnosis of colon adenocarcinoma. Predominance of the female sex in 53%. The mean age was 58.59 ± 14.97 . 54% of the patients consulted for abdominal pain. 54% correspond to the right colon. Looking for a relationship between the CEA value and the prognostic factors taken into account for colon adenocarcinoma, a non-significant difference was obtained in all cases. Significant value was established as a $p = 0,05$.

Conclusion: CEA values are not related or are independent of variables that may indicate severity in colon cancer.

Key words: colon, adenocarcinoma, carcinoembryonic antigen.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon constituye una de las neoplasias malignas frecuentes del tubo digestivo y una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel nacional. En Paraguay, la incidencia de cáncer de colorrectal es de 333 casos/100.000 hab. y 311 casos/100.000 hab. en hombres y en mujeres respectivamente; siendo la mortalidad de 7,8% (hombres) y de 8,3% (mujeres)⁽¹⁾.

Además, algunos estudios asocian la aparición de cáncer de colon con la colecistectomía previa al sugerir que la exposición aumentada de la mucosa colónica a los ácidos biliares como el desoxicólico y el litocólico promueve la carcinogénesis. Esto es aún poco demostrado y se mantiene aún en estudio^(2,3).

La clínica de pacientes con cáncer de colon va desde una sintomatología ausente hasta cuadros de oclusión intestinal o perforación de vísceras con síntomas como sensibilidad y dolor abdominal en la parte baja del abdomen, sangre en las heces, diarrea, estreñimiento u otros cambios en las deposiciones; heces delgadas y pérdida de peso sin ninguna razón conocida⁽⁴⁾.

En cuanto al pronóstico, este se asocia a factores como el grado de invasión del tumor en la pared colónica, la presencia de ganglios linfáticos afectados y la presencia de metástasis. Estos tres factores son la base para estadificar los cánceres, en los que a mayor invasión, mayor número de ganglios afectados y presencia de metástasis se asocian a peor pronóstico, siendo el tiempo de diagnóstico algo importante para la sobrevida.

- II Cátedra de Clínica Quirúrgica. Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. Paraguay

Autor correspondiente: Est. Univ. Lisa Gayatri Velázquez Panadam. Correo electrónico: lisa08gayatri@hotmail.com

Artículo recibido: 20.11.17 - Artículo aceptado: 23.12.17

Autofinanciado por los autores. Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Otros factores son la presencia de perforación y de obstrucción en el intestino grueso y los altos niveles de Antígeno Carcinoembrionario (CEA)^(5,6).

El Antígeno Carcinoembrionario es una glicoproteína encontrada en el endodermo primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto. Es producido durante el desarrollo fetal y generalmente no se encuentran valores sanguíneos elevados en el adulto. Puede encontrarse elevado en personas fumadoras o en algunos tipos de cánceres especialmente el colorrectal. Aunque también se eleva en cáncer de páncreas, ovarios, pulmón y en algunas enfermedades pulmonares obstructivas, cirrosis y enfermedad de Crohn⁽⁷⁾.

Actualmente, es utilizado para el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal antes y después del tratamiento para investigar la presencia de recidivas o metástasis. Sin embargo, muchos estudios han buscado darle un uso diagnóstico y pronóstico de este marcador tumoral. No se considera una prueba de tamizaje y en muchos casos es pedido a los pacientes el análisis con motivos no oncológicos.

Se cree que valores aumentados por encima de tres veces el valor normal son diagnósticos de cáncer de colon, puede ser usado como pronóstico preoperatorio del paciente y a la vez se asocia con estadios avanzados ya que es usado para indagar la presencia de metástasis⁽⁷⁻¹¹⁾.

Este trabajo busca encontrar asociación entre los niveles del CEA con relación al estadio del paciente, el grado de diferenciación del adenocarcinoma y la presencia de metástasis en el Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA) entre los años 2005 y 2015.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional analítico retrospectivo de corte transversal

Marco temporal: Periodo de 10 años comprendidos entre el 2005 y el 2015

Población:

- Enfocada: Pacientes de ambos sexos que acuden al Hospital de Clínicas de San Lorenzo
- Accesible: Pacientes de ambos sexos internados en los Servicios de la Primera y Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay
- Criterios de inclusión: Pacientes de ambos sexos con diagnóstico anatomopatológico de Adenocarcinoma de colon internados en los Servicios de la Primera y Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay entre los años 2005 y 2015
- Criterios de exclusión: Pacientes de ambos sexos con diagnóstico anatomopatológico distinto de cáncer.

Muestra:

- Diseño del muestreo: No probabilístico de conveniencia
- Tamaño de muestra: 76
- Nivel de confianza del 95%

Variables:

- Sociodemográficas: Edad (discreta), sexo (nominal), año de internación (discreta)
- Motivo de consulta (nominal)

- Diagnóstico por Anatomía Patológica (nominal)
- Grado de diferenciación (nominal)
- TNM (nominal)
- Estadio (ordinal)
- Valores de CEA (continua)
- Metástasis Hepáticas (nominal)
- Antecedente de colecistectomía (nominal)

Instrumentos:

Fichas clínicas de los pacientes que acudieron a los Servicios de la Primera y Segunda Cátedra de Clínica Quirúrgica del Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay.

Procesamiento de datos:

La base de datos fue recopilada en una planilla electrónica de Excel 2013, y posteriormente analizada a través del programa informático SPSS versión 19. De las variables cualitativas se determinó la frecuencia y de las variables cuantitativas, la media y el desvío estándar.

Para la comparación de variables nominales se procedió a la elaboración de tablas de contingencia utilizando la prueba de Chi Cuadrado para informar la existencia de una asociación entre las mismas, tomando como valor significativo $p < 0,05$. Previamente la variable CEA fue dicotomizada (valor alto/valor normal) con punto de corte de 5ng/ml para la realización de la prueba (8,9,19).

Asuntos Éticos:

- Beneficencia: Los datos que se recabaron serán utilizados para este estudio, como parte de la formación de futuros profesionales médicos.
- No maleficencia: No se utilizaron los datos con otro fin separado de lo referente a este estudio. No se utilizaron datos que puedan causar daño a los pacientes del Hospital.
- Autonomía: Cualquier paciente que desee remover sus datos del estudio podrá solicitar la separación de estos.
- Justicia: Todos los pacientes tuvieron igual oportunidad de formar parte del estudio.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 76 fichas de pacientes del Hospital de Clínicas-San Lorenzo, con el diagnóstico de adenocarcinoma de Colon que consultaron entre los años 2005 al 2015.

Se observó un predominio del sexo femenino (53%) frente al sexo masculino (47%). La media de las edades fue de $58,59 \pm 14,97$, con un mínimo de 24 años y un máximo de 85 años.

El año con la mayor cantidad de casos diagnosticados fue el 2007 con un 18,42% del total de 14 casos (18,42%), seguido del 2009 con 13 casos por año (17,11%) (**Gráfico 1**).

Los motivos de consultas por los cuales los pacientes acudieron al hospital fueron los siguientes: 41 pacientes (53,9%) presentaron dolor abdominal, cinco pacientes (6,6%) con rectorragia, cuatro (5,3%) con tumor abdominal, cuatro (5,3%) con constipación, tres (3,9%) con distensión abdominal, tres (3,9%) por retención de heces y el resto (21,1%) por algún otro síntoma (**Gráfico 2**).

Del total de adenocarcinomas diagnosticados, 41 (54%) corresponden al colon derecho, 31 (41%) al colon izquierdo y cuatro (5%) al colon transverso.

En cuanto al grado de diferenciación histológico, cinco

Gráfico 1: Frecuencia de casos de Cáncer de Colon en el Hospital de Clínicas de San Lorenzo, Paraguay. (2005-2015)

Gráfico 2: Motivos de consulta en pacientes con Cáncer de Colon en el Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay. (2005-2015)

Tabla 1: Valores de CEA (ng/mL) y Estadio Tumoral de Pacientes de Cáncer de Colon. Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay. (2005-2015)

Tabla de Contingencia Valor de CEA * Estadio Tumoral						
1		Estadio				Total
		2	3	4		
CEA*	Normal	1	8	11	9	29
	Alto	3	3	3	6	15
Total		4	11	14	15	44

*CEA: Antígeno carcinoembrionario

Test de Chi-cuadrado			
	Valor	gl*	Significancia asintótica (bilateral).
Chi-cuadrado	4.439 ^a	3	0.218
Razón de verosimilitudes	4.336	3	0.227
Asociación lineal por lineal	0.280	1	0.597
N de casos válidos	44		

*gl: grados de libertad.

Tabla 2: Valores de CEA (ng/mL) y Grado Tumoral de Pacientes de Cáncer de Colon. Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay. (2005-2015)

Tabla de Contingencia valor de CEA * Grado Histopatológico						
I		Grado				Total
		II	III	No		
CEA	Normal	2	23	9	3	37
	Alto	2	10	6	0	18
Total		4	33	15	3	55

Prueba de Chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significancia asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado	2.450	3	0.484
Razón de verosimilitudes	3.325	3	0.344
N de casos válidos	55		

Tabla 3: Valores de CEA (ng/mL) y Metástasis Hepática de Pacientes de Cáncer de Colon. Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay. (2005-2015)

Tabla de Contingencia CEA*Metástasis Hepática.				
No		Metástasis Hepática		Total
		Sí		
CEA	Normal	29	8	37
	Alto	12	6	18
Total		41	14	55

Prueba de Chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. Exacta (unilateral)
Chi-cuadrado	0.875 ^a	1	0.349		
Corrección por continuidad	0.367	1	0.545		
Razón de verosimilitudes	0.852	1	0.356		
Estadístico exacto de Fisher				0.510	0.269
Asociación lineal por lineal	0.859	1	0.354		
N de casos válidos	55				

(6%) presentaban grado I, 43 (57%) grado II, 18 (24%) grado III (18) y 10 (13%) se encontraban sin informe de gradación.

Referente al estadio tumoral, se encontró una mayor frecuencia de pacientes con estadio IV (25%), seguido de 15 (20%) en estadio III, 14 (18%) en estadio II, y solo cuatro pacientes (5%) en estadio I. Con 24 (32%) pacientes sin registro de su estadio.

Del total de pacientes, solamente cinco (6,6%) presentaban cicatriz de colecistectomía.

Buscando una relación entre el valor de CEA y los factores pronósticos tenidos en cuenta para el cáncer de colon se obtuvo una diferencia no significativa en todos los casos. Valor de CEA vs estadio tumoral ($p=0.409$). Valor de CEA vs Grado Histológico ($p=0.415$) y por ultimo valor de CEA vs Metástasis hepática ($p=0.559$) (*Tablas 1-3*).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se pudo observar una mayor frecuencia de presentación en el sexo femenino (53%), mismo porcentaje encontrado en un estudio realizado en el IPS15 durante 5 años. En el mismo estudio se obtuvo una media de edad de 61 años, edad similar a la encontrada en este trabajo ($58,59 \pm 14,97$)

Se constató una mayor afectación del colon derecho (53%) al igual que en un trabajo realizado por el Dr. Recalde⁽¹³⁾ durante los años 1997-2000, con un 67% del colon derecho. Sin embargo, en otro trabajo realizado en Cuba⁽¹⁴⁾ la mitad de los casos reportados se presentó en el lado izquierdo y la otra mitad correspondió al lado derecho y al colon transversal, al igual que en el trabajo realizado en IPS donde también se constató mayor afectación del lado izquierdo.

En cuanto a la forma de presentación se sabe que esta varía de acuerdo a donde asienta el tumor. La mayoría de los pacientes (53,9%) acudió a la consulta debido a un dolor a nivel abdominal. Un estudio sobre 365 casos, realizado en

Perú⁽¹⁵⁾ reportó, así mismo, como síntoma más importante al dolor abdominal, seguido de la alteración del hábito intestinal y la hemorragia. De la misma manera el Dr. Santa cruz⁽⁴⁾ observó este mismo síntoma como el principal motivo de consulta. En cambio, los que realizaron trabajaron en Cuba⁽¹⁴⁾ obtuvieron una mayor frecuencia de síntomas de cambio del hábito intestinal.

Se expone que el mejor pronóstico es para los adenocarcinomas bien diferenciados, por estar formado por células menos agresivas. Los pacientes en este estudio presentaron principalmente diferenciación histológica de II grado así como en un estudio realizado por Pineda y col.⁽¹⁶⁾ De igual forma, Lizarra y col⁽¹⁷⁾, en México, reportaron una mayor cantidad de pacientes con adenocarcinoma moderadamente diferenciado, antecediendo al de adenocarcinoma bien diferenciado y mal diferenciado, que se presentaron con el mismo porcentaje.

Referente al estadio tumoral, los pacientes se presentaron principalmente en el estadio IV. No obstante, en el trabajo previo realizado por el Dr. Recalde⁽¹³⁾, hubo más pacientes en estadio II coincidiendo con los trabajos del Dr Santa Cruz⁽⁴⁾ y de la Pineda y col.⁽¹⁶⁾

Científicamente no se ha demostrado que la colecistectomía es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de colon^(2,18). Pero se cree que el aumento en la exposición de la mucosa colónica a grasa y ácidos biliares secundarios, causan un daño en ésta y estimula la proliferación celular. Aunque en este trabajo sólo un 6,6% de los pacientes se había realizado una colecistectomía.

El Antígeno Carcinoembrionario, es el marcador tumoral serológico más utilizado como factor de seguimiento en cáncer de colon⁽¹⁸⁾. En Chile⁽⁷⁾ realizaron una investigación demostrando que a mayor valor de CEA correspondía un estadio mayor y esta relación fue significativa, aunque también estuvo ausente en algunos pacientes con estadio avanzado. Al contrario de lo que se pudo obtener en este trabajo, ya que la

relación entre CEA y estadio fue no significativa.

El CEA es el principal indicador de recurrencia en pacientes sintomáticos y también se utiliza como marcador de diseminación a distancia, por lo cual varios médicos lo utilizan como control oncológico y seguimiento⁽¹¹⁾. Bannura y col⁽¹⁹⁾ pudieron apreciar diferencias significativas entre el valor del CEA y estadio tumoral y entre el valor de CEA y el grado de diferenciación tumoral. Diferencias que en este trabajo han resultado no significativas.

Según un análisis multivariado⁽²⁰⁾ de factores como el compromiso ganglionar, la penetración de la pared intestinal y el valor pre-operatorio de CEA y se demostró que cada uno

de ellos es un factor independiente en la sobrevida de pacientes con cáncer colorrectal.

En contraposición con otro estudio realizado en Chile⁽¹⁹⁾, el 15% de los estadios I tenía un CEA preoperatorio elevado y en el 35% de los estadios IV el nivel del CEA era normal. Al elevar el valor de corte del CEA preoperatorio a 10 ng/ml, no hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes con CEA elevado al comparar el estadio II con el estadio I.

Varias fichas analizadas en este trabajo, se encontraban con algunas de las variables pronósticas incompletas. Factor que pudo haber influido a la hora de buscar asociaciones con el valor preoperatorio de CEA.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Organización Mundial de la Salud. Perfil oncológico de los países – Paraguay. Año 2014. [internet]. Disponible en: http://www.who.int/cancer/country-profiles/pry_es.pdf?ua=1
- 2- Olivera G. Colectistomía como factor de riesgo para cáncer de colon en pacientes adultos. [internet] Universidad Nacional de Trujillo, Perú. 2013. [citado 13 octubre 2016]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/xmlui/handle/123456789/701>
- 3- Ekblom A, Yuen J, Adami H, McLaughlin JK, Chow WH, Persson I. Cholecystectomy and colorectal cancer. *Gastroenterology*. jul 1993;105:142-7.
- 4- Santacruz E. Colon cancer with obstructive presentation. *Cir. Parag*. 2013; 37(2)
- 5- Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*. 1986; 57 (9): 1866-70.
- 6- Yoffe I. Retardo en el diagnóstico de los pacientes con cáncer. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA*. 2005; 38(1).
- 7- López J, Hornig A, Molt F, Mariángel P, Avedaño P. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorrectal. *Cuad. Cir*. 2005; 19: 22-26.
- 8- Bin-Bin Su, Hui Shi, Jun Wan. Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection. *World J Gastroenterol*. May 2012; 18(17): 2121-2126.
- 9- McLeod, HL. Murray, GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 1999. 79(2):191-203
- 10- Cribilleros J, Herrera T, Arroyo J. Antígeno carcinoembrionario en la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal. *AnFacmed*. 2014;75(2):137-43
- 11- Gonzáles D, Ruso L. Criterio de solicitud del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el Hospital de Florida (julio 2012-julio 2013). *Rev Méd Urug* 2016; 32(2):96-101.
- 12- Alvariza R, Olmedo R, Ferreira I, Díaz CV. Resultado de los primeros tratamientos por videolaparoscopia del Cáncer de Colon, Hospital Central Dr. Emilio Cuba. IPS. *Rev. Salud Pública Parag*. [internet]. 2014 Jul-Dic. [citado 2016 Oct 15], 4 (1):41-45. Disponible en: <http://www.ins.gov.py/revistas/index.php/rspp/article/view/308>
- 13- Recalde A. Cáncer de Colon. Prevalencia y Estadío en un Hospital Universitario Paraguayo. *Cirugía Paraguaya*. 2005; 28(1):50-53.
- 14- Conde T, Rodríguez M, Barrios P, García B, Suz J, Díaz N. Caracterización por imagenología del cáncer de colon. *MediSur* [Internet]. 2010 Abr [citado 2016 Oct 15]; 8(2):3-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2010000200002&lng=es.
- 15- Alvaro C, Castillo T, Frisancho O, Contardo C, Espejo H, Tomioka C, et al. Cáncer colorrectal: estudio sobre 365 casos. *Revista de Gastroenterología de Perú*. 1996 16(3).
- 16- Pineda M, Rodríguez Z, González JH, Rodríguez R. Relación diagnóstico y supervivencia en el cáncer de colon. *MEDISAN*. 2011 15(11):1566.
- 17- Meljem JL, Sánchez JA, Peraza F, Irineo AB, Quintero B, Trujillo S. Frecuencia de cáncer colorrectal en pacientes con cirugía de colon. *Rev Esp Med Quir*. 2011. 17(1):24-28.
- 18- Menéndez P, Villarejo P, Padilla D, Menéndez JA. Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. *Cir Cir* 2013. 81: 169-175.
- 19- Bannura C, Cumsille GA, Contreras P, Barrera E, Melo L, Soto C. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2004 Jun [citado 2016 Oct 16]; 132(6):691-700. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000600005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872004000600005>.
- 20- Young Tabusso F, Payet Meza E, Celis Zapata J, Ruiz Figueroa E, Berrospi Espinoza F. Valor del antígeno carcinoembrionario pre-operatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev. gastroenterol. Perú* [online]. 2002, vol.22, n.3 [citado 2016-10-16], pp. 213-220. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292002000300004&lng=es&nrm=iso. ISSN 1022-5129