

El lugar del antígeno carcinoembrionario (CEA) en una estrategia de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal

Una experiencia clínica en curso

Dres. Luis A. Carriquiry¹, Alberto Piñeyro²

Resumen

Los autores analizan la utilidad clínica del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal, de acuerdo a su experiencia personal con un protocolo sistemático, que incluye determinaciones preoperatorias y postoperatorias seriadas cada 3 meses.

Este análisis evidencia: a) la escasa utilidad del CEA como método diagnóstico en razón de baja sensibilidad (50.8%); b) la importancia, como signos de mal pronóstico, del CEA elevado preoperatorio en los cánceres de estadio B y C de Dukes, y sobre todo de la ausencia de descenso postoperatorio a cifras normales, en aquellos casos resecaados con intención curativa; c) la marcada efectividad del aumento postoperatorio permanente del CEA para despistar la recurrencia tumoral con una sensibilidad de 84% y un número despreciable de falsos positivos.

Su experiencia aún limitada no les permite pronunciarse acerca del tema más conflictivo: el aporte de esta sensibilidad en el logro de un tratamiento eficaz de las recurrencias así diagnosticadas.

Palabras clave: Antígeno carcinoembrionario
Cáncer colorrectal – diagnóstico
Cáncer colorrectal – terapia

Summary

The authors analyse the clinical utility of CEA in the diagnosis, prognosis, and treatment of patients with colorectal cancer, as regards their personal experience with a systematic protocol which includes preoperative dosage and serial postoperative dosage every 3 months. This analysis shows: a) the poor utility of CEA as a diagnostic method because of its low sensitivity (50.8%). b) The importance of high preoperative CEA in Dukes B and C stages as a bad prognosis sign, and specially the absence of post-operative decrease to normal figures in those cases resected with curative intention. c) The high effectivity of permanent postoperative CEA rise for detection of tumoral recurrence with a sensitivity of 84% and a negligible number of false positives.

Their still limited experience prevents them from giving an opinion on the most conflictive issue: this sensitivity's contribution towards the achievement of an effective treatment of the so-diagnosed recurrences.

Introducción

La larga experiencia acumulada en las últimas décadas en la batalla contra el cáncer ha desvanecido muchas ilusiones y quebrado no menos esperanzas pero ha permitido, por lo menos, confirmar la validez de una de sus premisas fundacionales: la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad neoplásica, que logra maximizar la eficacia del tratamiento con el menor costo en morbilidad y en mortalidad.

De ahí el enorme interés que despertaron y continúan despertando, los marcadores tumorales ⁽¹⁾ que, en sentido estricto, podríamos definir como sustancias bioquímicamente identificables y cuantificables cuya presencia en la sangre y en los tejidos se asocia

Trabajo de la Clínica Quirúrgica «2» (Prof. Celso Silva) de la Facultad de Medicina de Montevideo, del Depto. de Cirugía de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos y del Depto. de Cirugía del CASMU.

¹ Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica «2» Prof. Celso Silva: Hospital Maciel.

² Profesor Adjunto del Departamento Básico de Cirugía Prof. Nisso Gateño.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 7 de noviembre de 1990.

Correspondencia: Dr. Luis A. Carriquiry, R. Pastoriza 1451 ap. 502. Montevideo, Uruguay.

en forma significativa con la presencia de determinados tumores.

El desarrollo de nuevas técnicas inmunológicas, especialmente la producción en serie de anticuerpos monoclonales, a partir del descubrimiento de Milstein y Kohler ⁽²⁾ en 1975, ha permitido precisar y popularizar su uso y hemos asistido así, y continuamos asistiendo, a una profusión de artículos vinculados a su uso clínico en las más diversas patologías neoplásicas.

No resulta en general fácil penetrar en esa maraña y llegar a conclusiones realmente de enjundia a partir de ese fárrago de experiencias no siempre prolijamente descritas y evaluadas, pero puede afirmarse desde ya que hasta el momento los resultados no han confirmado las esperanzas iniciales y que hace falta un juicio crítico y discriminativo para poder traducir las hipótesis en pautas de conducta efectivas y eficientes aplicables a la práctica clínica.

Por ello nos ha parecido de interés presentar una experiencia clínica de varios años en el uso del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal.

- En primer lugar, por la alta prevalencia de este cáncer en nuestro país, con tasas de mortalidad de 23,6/100.000 para los hombres y de 26,5/100.000 para las mujeres en 1985 ⁽³⁾.
- En segundo lugar, por tratarse de uno de los antígenos tumorales mejor conocido y estudiado, lo que nos permite cotejar nuestros resultados con un *background* de conocimientos bastante amplio, que permita morigerar entusiasmos inmerecidos.

El carácter aún limitado de nuestra casuística y de nuestro seguimiento nos impide desde un principio lograr sólo a partir de ella conclusiones científicamente valederas, por lo que nos hemos abstenido de realizar estudios estadísticos más sofisticados sobre ella, pero creemos que los datos que hemos podido obtener, aún provisionales, pueden ser de utilidad proyectados sobre el telón de fondo de un ensayo de meta-análisis del material publicado a los países desarrollados.

Material y método

Desde agosto de 1985 a la fecha —31 de octubre de 1990— hemos utilizado en forma sistemática la determinación sérica del CEA en el curso del manejo clínico de pacientes con cáncer colorrectal a nuestro cuidado en las instituciones de asistencia donde actúamos: Clínica Quirúrgica «2» (Prof. Dr. Celso Silva) del Hospital Maciel, Asociación Española 1^a de Socorros Mutuos y CASMU.

Esta determinación sérica del CEA ha sido realizada siguiendo el siguiente protocolo:

- 1) Determinación preoperatoria en todos los pacientes, incluyendo aquellos que se operan de urgencia. Cuando no ha sido posible tomar la muestra de sangre antes de la operación, hemos aceptado como válida la muestra tomada en la primera semana del postoperatorio, en razón de la lenta depuración del CEA sérico.
- 2) Determinaciones seriadas del CEA en el postoperatorio, en todos los pacientes que sufrieron una resección curativa (incluyendo aquellos en los que se reseco metástasis y/o recidivas locales con criterio curativo).

Estas determinaciones se realizaron en los 3 primeros años cada 3 meses, en los dos siguientes cada 6 meses y luego anualmente, interrumpiéndose ante la comprobación sin márgenes de duda de recidivas no curables.

Dentro de este grupo integramos a pacientes operados antes de agosto de 1985 que venían siendo seguidos y no presentaban evidencias clínicas de recidiva en esa fecha.

No hemos podido seleccionar personalmente la técnica de determinación del CEA y nos hemos visto obligados a aceptar las realizadas de rutina en los laboratorios de las instituciones donde actuamos: a) en el CASMU, por radioinmunoensayo; b) en la Española y el Maciel, por métodos enzimáticos (ELISA).

Pero ello no ha resultado un problema de importancia, pues ambas técnicas han sido demostradas como equivalentes en series comparativas ⁽⁴⁾ y por otra parte cada paciente ha sido estudiado siempre con la misma, lo que evita la necesidad de ajustar los diversos patrones de medida.

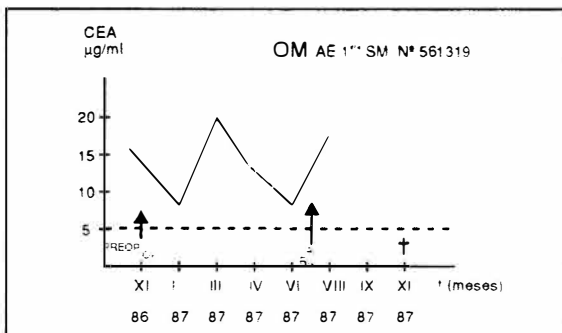
Se efectuaron de esta manera 418 determinaciones de CEA serio de las cuales: 57 preoperatorias, habiéndose producido la omisión sólo en 6 pacientes durante el período de estudio por dificultades logísticas; 361 postoperatorias realizadas en 27 pacientes operados antes de agosto de 1985 y 50 pacientes operados luego de esa fecha habiéndose omitido en 6 fallecidos dentro de los 3 primeros meses; 4 perdidos en el seguimiento casi de inmediato y 3 operados dentro de los 3 últimos meses.

Como resultará obvio para todo cirujano que actúe en nuestro medio el protocolo no se pudo cumplir en forma estricta en todos los casos pero el nivel de frecuencia de las determinaciones ha sido bastante satisfactorio, al punto que en la mayoría de los pacientes se han podido realizar por lo menos 3 determinaciones anuales.

Agregamos, aunque no sea el tema estricto de este trabajo, que en el seguimiento posoperatorio de los pacientes, aparte de la determinación del CEA, nos limitamos sólo al examen clínico, a la radiografía de tórax anual y la fibrocolonoscopia periódica, echando mano solamente del aporte de exámenes más complejos ante la sospecha clínica o paraclínica

Tabla 1. Relación entre nivel del CEA sérico y estadificación tumoral

Estadio Dukes	Nº	CEA elevado	%
A	12	7	(58.4)
B	20	11	(55.0)
C	22	13	(59.1)
D	3	2	

**Figura 1.**

de recidiva tumoral, incluyendo por supuesto entre los datos de sospecha el aumento del CEA sérico.

Resultados

CEA preoperatorio

Hemos encontrado valores elevados del CEA preoperatorio en 29 pacientes, que ascienden a 50.8% de los estudiados.

Si cotejamos estos valores con el estadio anatómo-patológico de los tumores resecados, de acuerdo a la clasificación inicial de Dukes, que de acuerdo a los últimos estudios conserva todo su valor, podemos apreciar los resultados de la tabla 1.

Con relación al pronóstico a largo plazo y considerando sólo los pacientes operados hasta el 31 de octubre de 1989 que por lo tanto tienen por lo menos un año de seguimiento y dejando de lado las muertes postoperatorias, lo que suma 37 pacientes, encontramos que de 18 con CEA preoperatorio dentro de límites normales 5 han presentado recidivas (27.7%), 3 de las cuales han conducido a la muerte y de 19 con CEA preoperatorio elevado 8 han presentado recidiva (42%) habiendo conducido todas ellas a la muerte.

En dos grupos con tiempo de seguimiento promedial similar, el cotejo de estas cifras ya permite descubrir una cierta diferencia, pero ésta se acentúa, si eliminando de la consideración los pacientes con tu-

mores Dukes A., de escasísimo riesgo de recidiva en todas las estadísticas y aquellos en quienes se resecó metástasis hepáticas y sólo consideramos los pacientes con tumores en estadio B y C de Dukes, aquellos con alto riesgo de recidiva. Efectuando esta reconsideración, hallamos que dentro de este grupo, aquellos con CEA preoperatorio normal (16 casos) ven disminuir su tasa de recidivas a 25% (4 casos) mientras que los que presentaban CEA preoperatorio elevado (13 casos) la elevan en forma más marcada a 54% (7 casos).

CEA postoperatorio

Hemos analizado por separado dos aspectos: 1) la evolución postoperatoria inmediata de los valores del CEA con relación a los valores postoperatorios; 2) la evolución a largo plazo de los valores del CEA —curva del CEA postoperatoria— en ambos casos en relación con el tema de la recidiva del cáncer.

Evolución postoperatoria inmediata del CEA

En los pacientes con determinación preoperatoria del CEA intervenidos antes del 31 de octubre de 1989 con por lo menos 12 meses de seguimiento, podemos distinguir dos grupos:

- A) Con CEA preoperatorio dentro de límites normales —18— en todos los cuales el CEA postoperatorio realizado dentro de los primeros 3 meses se mantuvo dentro de límites normales. A largo plazo en esos pacientes hemos encontrado 5 recidivas (27%).
- B) Con CEA preoperatorio elevado —19— en los que a su vez se pudo discriminar:

B.1 Un grupo mayoritario —16— en los que se produjo el descenso del CEA a valores dentro del rango normal. En este grupo 11 no han presentado evidencia clínica de recidiva, mientras que 5 sí lo hicieron (31%).

B.2 Un grupo sustancialmente menor —3— en los que no se produjo descenso del CEA a cifras dentro de la normalidad; en 2 debido a la existencia de metástasis hepáticas sincrónicas no tratadas en el mismo acto quirúrgico, en 1 (figura 1) seguramente a la persistencia de metástasis ganglionares apicales no resecadas, pues reestudiada a los 4-5 meses se encontró tomográficamente una tumoración preaórtica que motivó una laparotomía exploradora, comprobándose una masa ganglionar adherente a los grandes vasos que no pudo ser resecada.

Evolución del CEA postoperatorio a largo plazo

En este aspecto hemos considerado sólo a aquellos pacientes operados antes del 31 de octubre de 1989 con por lo menos 12 meses de seguimiento, en los

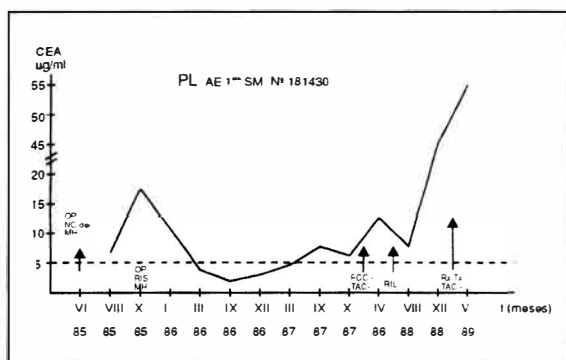


Figura 2.

que se hubieran realizado por lo menos 3 determinaciones postoperatorias del CEA.

Pudimos reunir así 56 pacientes que se discriminan en:

- 20 seguidos más de 60 meses;
- 3 seguidos entre 48 y 60 meses;
- 19 seguidos entre 36 y 48 meses;
- 10 seguidos entre 24 y 36 meses;
- 4 seguidos entre 12 y 24 meses.

En los que realizamos un total de 366 determinaciones de CEA con un rango por paciente que oscila entre 3 y 15 y un promedio de 6.3 determinaciones por paciente.

El análisis del seguimiento realizado el 31 de octubre de 1990 nos muestra:

- 1 paciente perdido en el curso de la evolución
- 36 pacientes sin evidencia de recidiva
- 19 pacientes con recidiva demostrada:
 - en 7 sólo recidiva local pelviana o perineal o ambas,
 - en 2 recidiva peritoneal difusa,
 - en 3 recidiva hepática,
 - en 1 recidiva ósea,
 - en 1 recidiva hepática y pulmonar,
 - en 5 asociación de recidiva local y a distancia, hepática o pulmonar o ambas.

Si correlacionamos estos hallazgos con las curvas del CEA postoperatorio encontramos:

- En los pacientes sin evidencias de recidiva hasta la fecha el CEA ha permanecido dentro de los límites normales en todos salvo en 4, pero en 3 de ellos sólo se produjo aumento transitorio en una ocasión, con descenso a cifras normales en las determinaciones ulteriores.

Sólo en un caso se ha producido un aumento sostenido y progresivo, caso que por su interés expondremos en forma más detenida (figura 2).

Se trata de un paciente operado en junio de 1985 a los 65 años por una litiasis vesicular, encontrándose en la exploración operatoria un cán-

cer del colon derecho, con una metástasis única de 1 cm en el domo hepático. Se efectuó sólo una hemicolectomía derecha y el estudio de la pieza operatoria mostró un adenocarcinoma bien diferenciado, sin ganglios comprometidos (Dukes B). Los estudios postoperatorios inmediatos del CEA (no existía determinación preoperatoria) arrojaron cifras crecientes por encima del rango normal (7.25 y 16.20). Reevaluado, con una tomografía computada abdominal que no mostraba metástasis y una radiografía de tórax normal, se decide reexplorar en base al hallazgo de la primera intervención, comprobándose efectivamente la metástasis hepática descrita (y no visualizada en la TAC) y realizándose una metastasectomía con buen margen. A partir de ese momento (1/86) el CEA se mantiene dentro de límites normales hasta mediados de 1987 cuando inicia un ascenso sostenido hasta alcanzar cifras superiores a 80 en 1990. Todos los estudios realizados en estos años y reiterados en más de una ocasión (ecografía abdominal, radiografía de tórax, fibrocolonoscopia, TAC abdominal) han sido normales y el paciente se encuentra sin síntomas ni signos clínicos de recidiva, habiendo rehusado —quizá con buen criterio— una laparotomía exploradora.

- En los pacientes con recidiva comprobada sólo en 3 ella fue diagnosticada sin que se mediara un aumento previo o simultáneo del CEA sérico, pero en rigor ello puede afirmarse como tal sólo en uno, un paciente de 75 años, con CEA preoperatorio discretamente elevado, que fue sometido a una resección anterior baja por cáncer de recto, con descenso de las cifras del CEA a prácticamente cero, nivel en que se mantuvieron pese al diagnóstico al año de una recidiva pelviana, a raíz de una rectorragia, este paciente fue reoperado, comprobándose una metástasis hepática única y la recidiva antedicha, realizándose una amputación abdomino-perineal paliativa, seguida a los pocos meses de una nueva recidiva local que condujo a la muerte.

En los otros dos casos, el hallazgo anatómico de una recidiva local —en uno en ocasión del drenaje de un absceso perineal tardío luego de una AAP, en otro al realizar a los 2 meses de un Hartmann de urgencia una reconstrucción del tránsito, en la que se reseco un nódulo paravesical neoplásico— no se acompañó de aumento del CEA sérico pues este examen no se realizó por motivos diversos en los meses vecinos.

El primero de estos casos falleció menos de 1 mes después del hallazgo de la recidiva, mientras el segundo se encuentra bien y sin evidencias de enfermedad neoplásica más de 3 años después de la segunda intervención y siempre con cifras normales de CEA.

En todos los demás casos se produjo aumento

Tabla 2. Nivel del CEA sérico y estadios de Dukes

Autor (año)	Nº casos	% nivel elevado CEA			
		A	B	C	D
Moertel (1976) (8)	319	20	25	38	72
Wanebo (1978) (9)	203	4	25	44	65
Staab (1982) (10)	524	12	31	40	60
Sener (1989) (11)	1433	5	33	46	75

En todos los demás casos se produjo aumento patológico de las cifras de CEA en forma concomitante (en 3 casos) o más a menudo en forma precedente (en 13 casos) con un adelanto o *lead time* que va entre los 2 y los 30 meses hasta la aparición de los síntomas clínicos.

En todos ellos la comprobación de aumento del CEA en por lo menos 2 determinaciones sucesivas —ya hemos visto la posibilidad de aumentos transitorios no bien explicados— llevó a una búsqueda diagnóstica agresiva para identificar la recidiva asintomática y evaluar la posibilidad de un tratamiento efectivo.

Desgraciadamente, ello no fue posible de entrada en los pacientes con recidivas en sitios múltiples o con metástasis hepáticas en ambos lóbulos así como en dos de edad avanzada y en uno que rehusó la intervención. Sólo fueron reexplorados 4 pacientes con poco éxito: en 2 se encontró carcinomatosis peritoneal, en uno se halló una recidiva pelviana inextirpable y en otro se realizó una metastasectomía hepática, que fue seguida de una nueva recidiva hepática a los 6 meses.

Discusión

Desde que en 1965 Gold y Freeman⁽⁵⁾ identificaron el CEA como un antígeno tumoral característico de los adenocarcinomas colorrectales la posibilidad de su uso clínico en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de estos tumores ha despertado gran interés.

Cuantificable inicialmente sólo por radioinmunoensayo, en el momento actual lo es también por métodos enzimáticos —ELISA— no existiendo diferencias sustanciales entre ambos, de acuerdo a estudios comparativos.

Los estudios bioquímicos han demostrado que se trata de una glicoproteína compuesta por una cadena polipeptídica de 688 aminoácidos unida por enlaces nitrogenados a múltiples cadenas glucídicas, constituyendo un grupo heterogéneo de moléculas, con un peso molecular entre 150.000 y 200.000 daltons⁽⁶⁾. Producido por las células del epitelio intestinal, su vida media oscilaría alrededor de los 8 días y su

eliminación se realiza por vía hepática, a través de la acción combinada de las células de Kupffer, a las que se fija a través de un receptor específico en el que los terminales siálicos son removidos, y de los hepatocitos, a los que es luego transferido produciéndose en ellos la degradación definitiva.

El aumento de su concentración sérica —en sujetos normales se encuentran apenas trazas— se debe a la rotura de la membrana basal de las células endodérmicas con egreso de este constituyente de la célula a la circulación sanguínea y linfática. Si bien esto sucede de preferencia en los tumores colorrectales, también puede verse este fenómeno con menos frecuencia en otros tumores digestivos y aun en los de mama y pulmón, así como en enfermedades inflamatorias del intestino. A su vez su *clearance* hepático explica también el aumento que puede acompañar a las enfermedades agudas y crónicas del hígado. No existe en cambio una explicación clara de su aumento comprobado en los grandes fumadores.

En principio, la determinación del límite superior normal de la concentración sérica del CEA depende del método de cuantificación empleado pero en la mayor parte de los estudios, como en el nuestro, se acepta un punto de «corte» situado alrededor de los 5ng/ml.

Partiendo de esta base conceptual, analizaremos en base a nuestra experiencia y a la aproximación a la literatura sobre el tema, el estado actual de la valoración del CEA en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los tumores colorrectales.

CEA en el diagnóstico de los cánceres colorrectales

La utilización del CEA en el diagnóstico de los cánceres colorrectales constituyó históricamente el primer punto de interés. Obviamente no tanto para el diagnóstico clínico clásico, donde la radiología y sobre todo la endoscopia siguen siendo insustituibles, sino sobre todo para el despistaje precoz a nivel masivo: la disponibilidad de un marcador tumoral fácilmente determinable, y mediante técnicas relativamente baratas, parecía en ese sentido un hallazgo prometedor.

La experiencia ha llevado a descartar esta posibilidad y ya el consenso del NIH de 1980⁽⁷⁾ lo reconocía así sin ambages.

En efecto, su uso en grandes series de pacientes y algunas experiencias en la población general demostraron sin lugar a dudas que su utilidad práctica chocaba contra dos escollos fundamentales: una baja sensibilidad diagnóstica de alrededor de 50–60%, en nuestra experiencia apenas de 50.8%; una baja especificidad.

La primera se debe fundamentalmente a dos hechos: la relación entre la concentración de CEA sérico

Tabla 3. Nivel del CEA sérico y estadios de Dukes

Estadio	Nº casos	Valor promedio del CEA (DS)
A	119	3.9 + 0.6
B	293	9.3 ± 1.4
C	413	32.1 ± 8.9
D	120	251.0 ± 84.0

(Wolmark-NSABP-1984) (12)

ya la masa tumoral; la ausencia de producción de CEA en 20% de los tumores colorrectales.

En efecto ya, desde los primeros estudios, se hizo evidente que la concentración del CEA sérico era frecuentemente nula o insignificante en los estados precoces de la enfermedad neoplásica aumentando en forma proporcional con la masa de células tumorales para alcanzar su máxima importancia en las formas más extendidas. La correlación en grandes series con los estadios de Dukes, que evalúan precisamente la extensión tumoral, hace evidente esta relación, como se puede apreciar en las tablas 2 y 3 (8-12). En nuestra serie esta relación no resulta evidente, pero creemos que el número relativamente pequeño de casos no nos habilita para desmentir las conclusiones anteriores.

Pero por otra parte, también se ha comprobado que cerca de 20% de los cánceres colorrectales no se acompañan de cifras elevadas de CEA en toda su evolución, aun cuando lleguen a etapas avanzadas. Ello sucede sobre todo en tumores pobremente diferenciados, en los que la desdiferenciación de las células tumorales probablemente lleva a la pérdida de la capacidad de producir el CEA, que incluso no se puede identificar histoquímicamente en ellas.

La segunda resulta evidente de los factores ya anotados: el CEA puede presentarse aumentado en otros tumores digestivos y no digestivos e incluso en enfermedades benignas intestinales, y hepáticas y en grandes fumadores. Es verdad que en general estos aumentos son en general discretos y no alcanzan cifras muy altas, pero todo intento de aumentar la especificidad estableciendo valores de corte más altos, lleva inevitablemente a una disminución mayor de la sensibilidad.

Por lo tanto podemos afirmar como primera conclusión que la determinación preoperatoria del CEA no tiene valor importante para el diagnóstico nosológico del cáncer colorrectal (salvo en casos marginales) y no puede aplicarse válidamente en estrategias de *screening* poblacional.

CEA en el pronóstico de los cánceres colorrectales

En este aspecto consideramos dos indicadores basados en la determinación del CEA:

- el nivel del CEA sérico preoperatorio
- la existencia o no de descenso postoperatorio inmediato a valores normales luego de la resección curativa.

En 1976 Herrera y colaboradores (13) plantean inicialmente el valor pronóstico del CEA preoperatorio. Pero fue fundamentalmente a partir del trabajo de Wanebo y colaboradores en 1978 (9) que ese concepto fue afinado. En efecto (9), si los valores del CEA postoperatorios aumentan con la masa tumoral o con los estadios de Dukes, su valor pronóstico parecería meramente tautológico, no aportando ninguna información nueva de importancia a la brindada por la estadificación anatómo-patológica. Pero Wanebo demostró que por lo menos para los estadios B y C de Dukes, los valores del CEA preoperatorio dentro de cada estadio permiten plantear riesgos diversos de recidiva y por lo tanto aportan información adicional. Desde entonces numerosos estudios han coincidido en este concepto, como puede apreciarse en la tabla 4 (8,9,11,14-17).

Nuestras propias cifras, aun cuando referidas a números pequeños, abonarían en el mismo sentido.

La limitación de la utilidad pronóstica a los estadios B y C no es casual: los pacientes con cánceres en estadio A de Dukes tienen globalmente un riesgo de recidiva muy bajo y muy probablemente requerían grandes números —que no son frecuentes aún en las series más extensas— para poder evaluar con seriedad estadística la incidencia de un CEA alto en la recidiva. Por otra parte los pacientes con estadio D ya son en general incurables y por lo tanto el CEA no aporta nada nuevo.

No existe aún una explicación clara de cuál sería la incidencia del CEA preoperatorio alto en el pronóstico para pacientes con cánceres de extensión similar. Sin embargo, recientemente se han publicado estudios (18) que asignarían al CEA un papel biológico más activo en la evolución tumoral, actuando como factor de fijación de las células cancerosas circulantes que atraviesan la microcirculación de los órganos distantes y por lo tanto como promotor de metástasis.

De todas maneras, Wolmark y colaboradores (12) del NSABP, han planteado desde ya utilizar el CEA preoperatorio como un parámetro de estadificación en los ensayos clínicos futuros y como un medio de identificar subconjuntos con caracteres específicos, especialmente para analizar resultados de la terapia adyuvante.

La existencia de un descenso del CEA preoperatorio elevado a valores dentro del rango normal tiene una utilidad más limitada, pues sólo se aplica como

Tabla 4. Valor pronóstico del CEA preoperatorio

Autor (año)	Estadio	CEA normal	% recidivas	CEA elevado	% recidiva
Wanebo (1978)	B	37	22	13	56
(9)	C	33	59	27	85
Goslin (1980)	B	55	16	10	20
(14)	C	23	39	21	90
Steele (1982)	B	91	13	53	17
(15)	C	107	32	65	61
Lewi (1984)	B	33	39	43	44
(16)	C	29	76	36	92
Staab (1981)	B	159	23	74	40
(17)	C	92	58	61	80
Moertel (1986)	B	82	35	27	37
(8)	C	54	52	33	64
Sener (1989)	B	558	39	175	60
(11)	C	223	44	127	71

criterio a la población con CEA preoperatorio elevado (que como vimos asciende sólo a 50–60%). Pero de todas maneras, si no puede asegurarse que el descenso a cifras normales sea de por sí un elemento de buen pronóstico, por lo menos sí se puede ser categórico en afirmar que la persistencia de cifras aumentadas de CEA sérico más de 6 semanas luego de una intervención de intención curativa indica tumor persistente y es un signo claro de pronóstico ominoso. En el mismo sentido, Finlay y McArdle⁽¹⁹⁾ que han insistido en la importancia de las metástasis hepáticas ocultas en el pronóstico de los cánceres colorrectales, asignan un enorme valor a esta ausencia de descenso postoperatorio, especialmente cuando la exploración operatoria no evidenció tumor remanente macroscópico, estimando que debe conducir a una búsqueda intensificada de las metástasis ocultas.

En síntesis, los valores elevados de CEA preoperatorio constituyen de por sí para tumores dentro de un mismo estadio un factor de mal pronóstico, mientras que la ausencia de descenso del CEA preoperatorio elevado luego de una intervención curativa debe llevar a cuestionar la radicalidad de la intervención y a sospechar el tumor remanente.

CEA en el seguimiento de los tumores colorrectales

El seguimiento de los pacientes sometidos a una resección curativa de un cáncer colorrectal persigue la maximización de su sobrevida, tanto en cantidad como en calidad.

Para ello, el conocimiento de la historia natural del

cáncer colorrectal operado ha impuesto una doble estrategia:

- el despistaje precoz de la recidiva neoplásica
- el descubrimiento en etapa temprana de los tumores metácronos.

Casi enseguida de su descubrimiento el CEA comenzó a ser utilizado en el despistaje precoz de la recurrencia.

En efecto, la mayor parte de los programas de seguimiento clínico efectuados hasta ese momento permitieron llegar a la conclusión de que la aparición de síntomas en el curso del *follow-up* traduce en general una recurrencia avanzada y difícilmente tratable con éxito. Especialmente ilustrativa en este sentido es la experiencia de Tornqvist⁽²⁰⁾ en Suecia que en 1982, sólo pudo reoperar con fines curativos el 8% de sus recurrentes sintomáticas, mientras que utilizando métodos paraclínicos, llegó a resear 39% de las asintomáticas.

La determinación seriada del CEA pareció entonces la panacea para lograr un despistaje más temprano y lograr mejores resultados en el tratamiento de las recurrencias. La experiencia obtenida hasta el momento no permite asegurar que así lo sea, aunque no faltan elementos a favor de su uso sistemático.

En rigor, el análisis serio exige plantear dos cuestiones separables pero de igual importancia:

- 1) ¿Es efectiva la determinación seriada postoperatoria del CEA para lograr un diagnóstico más precoz de la recurrencia tumoral?
- 2) ¿Conduce esta política de seguimiento centrada en las determinaciones seriadas del CEA a una

Tabla 5. Seguimiento con CEA sérico del cáncer de colon operado

Autor (año)	Nº pac.	Estadio T	R	con CEA+	con CEA-	Falso+
Wood (1980) (21)	148	todos	37	36 (97%)	1 (3%)	3
Lunde (1982) (22)	179	todos	44	33 (75%)	11 (25%)	39
Beart (1983) (23)	188	alto riesgo	48	33 (68%)	15 (31%)	37
Deveney (1984) (24)	65	todos	23	14 (61%)	9 (39%)	3
Minton (1985) (25)	400	todos	130	105 (80%)	25 (20%)	6
Sugarbaker (1987) (26)	66	alto riesgo	33	27 (81%)	6 (19%)	2
Wanebo (1989) (27)	143	todos	70	62 (88%)	2 (12%)	3
Exp. personal (1990)	56	todos	19	16 (84%)	3 (16%)	1

mejoría efectiva en el tratamiento de las recurrencias del cáncer colorrectal?

CEA y efectividad diagnóstica en las recurrencias

La primera pregunta puede ser contestada desde ya con un sí rotundo. La tabla 5 muestra los resultados de los principales estudios realizados de seguimiento postoperatorio, entre los que hemos tenido el atrevimiento de incluir el presente ⁽²¹⁻²⁷⁾.

El análisis crítico de estos trabajos y de nuestra experiencia nos permite afirmar que la determinación postoperatoria frecuente del CEA sérico es hasta la fecha el método más eficaz de diagnosticar la recurrencia, en base a los siguientes factores:

- alta sensibilidad, en general superior al 80%.
- escaso número de falsos positivos, en especial si se filtran los aumentos transitorios
- frecuencia en los estudios de Beart ⁽²³⁾ y Lunde ⁽²²⁾.
- bajo costo relativo
- escasa molestia para el paciente.

En ese sentido es ejemplar el estudio de Sugarbaker ⁽²⁶⁾. Estudiando en forma prospectiva a 66 pacientes operados, con alto riesgo de recurrencia, aplica un protocolo que integra todos los métodos diagnósticos disponibles (clínica, C=E, fibrocolonoscopia, radiografía de tórax, CEA, TAC abdominal, centellografía hepatoesplénica, centellografía ósea, urografía de excreción) realizados en forma periódica. Al cabo de 2 años encuentra que sobre 33 recurrencias demostradas, el CEA tiene una sensibilidad global de 81% pero sobre todo hace el diagnóstico inicial en 67% y de los casos, seguido a la distancia por la clínica con 21% y la tomografía computada abdominal con apenas 6%. Y ello con la ventaja adicional de su universalidad: el CEA aumenta cualquiera sea el sitio de ocurrencia de la recidiva, mientras los demás métodos diagnósticos son específicos para determinados sitios.

Por lo tanto nos atrevemos a afirmar que si se desea efectividad diagnóstica la utilización periódica de las determinaciones del CEA sérico parece constituir el pilar fundamental de cualquier estrategia de seguimiento en los cánceres colorrectales operados. Sin embargo es importante precisar algunos puntos controvertidos, bien sintetizados por Minton y Chevinsky ⁽²⁸⁾:

- a) ¿cuál es el nivel significativo de aumento del CEA?
- b) ¿con qué periodicidad deben realizarse las determinaciones?
- c) ¿qué estrategia diagnóstica complementaria debe adoptarse ante un CEA elevado?

Con respecto a la primera pregunta, el nivel significativo debe vincularse al método utilizado de determinación. Pero Dentsman y colaboradores ⁽²⁹⁾ han demostrado las variaciones de la sensibilidad específica del método adoptando para una misma población valores de corte diferentes. En ese sentido parece importante considerar los valores de base obtenidos luego de la resección para mantenerlos como referencia para el futuro. Algunos autores ⁽³⁰⁾ ya plantean que el aumento por encima de esos valores de base, aún cuando se mantengan dentro del rango normal, ya deben obligar a plantear sospecha. Pero la mayoría prefiere atenerse a un valor absoluto, que en la mayor parte de los métodos de determinación es de 5ng/ml.

Sin embargo, no está de más considerar la curva de ascenso, muy valorada por Staab ⁽¹⁰⁾ y por el propio Minton ⁽²⁸⁾. En efecto parece bastante claro que se pueden diferenciar bastante apreciablemente dos curvas distintas de aumento del CEA: una curva de alta pendiente con rápida llegada a valores altos, que traduciría la existencia de metástasis a distancia y otra de baja pendiente, que se mantiene en el rango de valores apenas por encima de lo normal, que traduciría la recidiva local.

En lo referente a la segunda, la mayor parte de los autores ^(10,13,21,26,27,31) lo realizan cada 3 meses y esti-

man suficiente este plazo, pero el grupo de Ohio State University ^(25,28,30) insiste en realizarlo más frecuentemente cada 4 semanas, pues sostiene que aumenta la precocidad del diagnóstico.

Y en cuanto a la tercera, ya hemos hecho notar que frente a un valor de CEA elevado

- en primer lugar, debe reiterarse la determinación lo antes posible, para descartar los aumentos transitorios y engañoso ⁽³²⁾ sin embarcarse en otros estudios.
- en segundo lugar, confirmado el aumento en dos determinaciones sucesivas debe encararse una búsqueda diagnóstica intensiva ^(26,33) destinada a localizar con precisión las características de la recurrencia —fundamentalmente si asienta en sitio único o múltiple— para lo cual la radiografía de tórax, la fibrocolonoscopia y sobre todo la tomografía computada abdominal tienen la mayor importancia.
- en tercer lugar, ante la negatividad de éstas, deberá precisarse en los próximos años, la efectividad de los métodos radioinmunológicos, sea la radioinmunocefalografía con anticuerpos anti CEA marcados con isótopos, ^(34,35) de los que tenemos alguna experiencia, sea mismo la cirugía radioinmuno guiada con inyección previa i/v de anticuerpos anti-CEA marcados y uso de detectores portátiles intraoperatorios ⁽³⁶⁾.

CEA y mejoría efectiva en el tratamiento de las recurrencias

Una consideración ingenua de la respuesta a la pregunta anterior nos llevaría a pensar que la respuesta a esta pregunta debe ser igualmente afirmativa.

Pero en rigor no cabe sacar consecuencias automáticas.

En efecto ¿basta el adelanto del diagnóstico conseguido por el uso del CEA para lograr una posibilidad de tratamiento más efectivo?

Y aquí encontramos una división entre entusiastas y escépticos, que sólo las experiencias concretas, científicamente orientadas, podrán zanjar en el futuro.

Entre los primeros, la experiencia de la Ohio State University, con el grupo de Martín y Minton, ^(25,28,30) es la más relevante. Estos autores consideran que el uso del CEA periódico permite afinar y optimizar los resultados de la política de *second-look* desarrollada por Wangenstein ⁽³⁷⁾ en Minneapolis en los 60, a través de una aplicación más selectiva, que disminuya las laparotomías negativas con su consiguiente mortalidad y aumente la tasa de resecciones. Siguiendo esa política, entre 1971 y 1984 reoperaron 146 pacientes asintomáticos, en base al aumento del CEA, confirmado o no por otros estudios, con sólo 7 laparotomías negativas (5%) todas las cuales fueron seguidas al tiempo por recurrencias (139 positivas,

95%) en las cuales pudieron efectuar la resección en 81 (55%) de los cuales viven al fin del estudio 60%. Contrastan así 5% de laparotomías negativas, contra 62% en la experiencia de Wangenstein y un salvataje a los 5 años de un 25.8% de los pacientes operados, contra apenas un 6.2% en Minneapolis. Staab ⁽¹⁰⁾, Wanebo ⁽³⁸⁾, Attiyeh ⁽³⁹⁾ y Wolking ⁽⁴⁰⁾ presentan experiencias similares aunque con números menores.

Pero otros autores, entre los cuales algunos de la importancia de Beart ⁽²³⁾, Jagelman ⁽⁴¹⁾ y Fucini ⁽⁴²⁾ son bastante más escépticos y no encuentran mejoría sustancial en su tasa de resecciones.

Más aún, empleando técnicas de análisis de Markov, en base a los datos de la literatura, recientemente Kievit y van der Velde ⁽⁴³⁾ de Leiden, llegan a la conclusión que globalmente considerado el seguimiento con CEA tiene efectos apenas marginales sobre la prolongación y calidad de la sobrevida y una muy alta tasa de costo-efectividad.

Sobre este tema sin embargo, más que los esquemas, la palabra definitiva la tendrá la experiencia. En ese sentido, el estudio prospectivo y randomizado en curso en Gran Bretaña y Holanda ⁽⁴⁴⁾ que analiza los efectos sobre la sobrevida de dos estrategias de seguimiento: una basada en las reoperaciones dirigidas por el aumento del CEA y otra sólo ante la comprobación clínica de la recurrencia, será de importancia fundamental.

Mientras tanto, sin embargo, creemos que es posible ajustar la estrategia de seguimiento para aumentar su efectividad y minimizar sus costos; a través de algunas medidas sugeridas por los estudios recientes:

1. Limitar su aplicación a los pacientes:

Sólo con cánceres en estadio B y C de Dukes pues la baja tasa de recurrencias en los A no justifica el costo de la monitorización periódica, que podría ser eventualmente sólo anual.

Con terreno general que permita el tratamiento quirúrgico de una eventual recurrencia pues conseguir un diagnóstico más precoz de la recurrencia sin poder actuar luego, sólo agrega los costos negativos de un fin ineluctable más próximo.

2. Seleccionar los métodos diagnósticos a aplicar ante un aumento del CEA, buscando su máxima efectividad.

En esta línea nos proponemos continuar nuestra experiencia, buscando dentro de la modestia de nuestras posibilidades realizar nuestro aporte a las cuestiones pendientes.

Bibliografía

1. Carriquiry LA, Piñeyro A. Inmunología y marcadores tumorales en la práctica clínica (en prensa).

2. Kohler G, Milstein C. Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7.
3. Vasallo JA. Cáncer en el Uruguay. Montevideo: Rosgal, 1989.
4. Fleischer M, Nisselbaum JS, Loftin L, Smith C, Schwartz MK. Roche RIA and Abbott EIA carcinoembryonic antigen assays compared. *Clin Chem* 1984; 30: 200-5.
5. Gold T, Freedman SO. Demonstration of tumour specific antigen in the human colonic carcinomata by immunologic tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-62.
6. Moore MP, Enker WE. Tumor associated antigens in colorectal cancer: CEA and CA 19-9. *Infec Surg* 1986; 6: 707-16.
7. Summary of an NIH Consensus Statement. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Br Med J* 1981; 282: 373-5.
8. Moertel CG, O'Fallon JR, Gox VLW, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-11.
9. Wanabeo JH, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, Oettgen HF. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-52.
10. Staab HJ, Anderer FA, Stumpf E, Hornung A, Fisher R, Kieninger G. Eighty-four potential second-look operations based on sequential carcinoembryonic antigen determinations and clinical investigations in patients with recurrent gastrointestinal cancer. *Am J Surg* 1985; 149: 198-204.
11. Sener SF, Imperato JP, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester JA. The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen levels as indicator of survival in colorectal cancer. *CA* 1989; 39: 50-7.
12. Wolmark N, Fisher B, Wiaand S, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, Deckers P, Dimitrov N, Gorden PH, Jochimsen P, Oishi N. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer—results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375-82.
13. Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976; 183: 5-9.
14. Goslin R, Steele G, Macintyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K, Wilson R, Zamchek N. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747.
15. Steele G, Eilenberg S, Ramming K, O'Connell MJ, Moertel C, Lessner H, Bruckner H, Horton J, Schein P, Zamchek N, Novak J, Holyoke ED. CEA monitoring among patients in multi-institutional GI therapy protocols. *Ann Surg* 1982; 196: 162-9.
16. Lewi H, Blumgart LH, Carter DC, Gillis CR, Hole D, Ratcliffe JG, Wood CB, McArdle CS. Preoperative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 206-8.
17. Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, Stumpf E, Fischer R. Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. *Colorectal carcinoma*. *Br J Cancer* 1981; 44: 652-62.
18. Hostetter RB, Augustus LB, Mankariou R, Chi KF, Fan D, Toth C, Thomas P, Jessup JM. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 380-5.
19. Finlay IG, McArdle CS. Role of carcinoembryonic antigen in detection of asymptomatic disseminated disease in colorectal carcinoma. *Br Med J* 1983; 286: 1242-4.
20. Tornquist A, Ekelund G, Leandor L. The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69: 725-8.
21. Wood CB, Racliffe JG, Burt RW, Malcom AJH, Blumgart LH. The clinical significance of the pattern of elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1980; 67: 46-8.
22. Lunde OCH, Havig O. Clinical significance of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with adenocarcinoma of colon and rectum. *Acta Chir Scand* 1982; 148k: 189-93.
23. Beart RW, O'Connell MJ. Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. *Mayo clin proc* 1983; 58: 361-4.
24. Deveney KE, Way LW. Follow-up of patients with colorectal cancer. *Am J Surg* 1984; 148: 717-22.
25. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, Horsley JS, Gonnolly DP, Salwan F, Fletcher WS, Cruz AB, Gatchell FG, Oviedo M, Meyer KK, Leffall LD, Berk RS, Stewart PA, Kurucz SE. Results of a 400 patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55: 1284-90.
26. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery* 1987; 102: 79-87.
27. Wanabeo JH, Llaneras M, Martín T, Kaiser D. Prospective monitoring trial for carcinoma of colon and rectum after surgical resection. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 479-87.
28. Minton J, Chevinsky AH. CEA directed second look surgery for colon and rectal cancer. *Ann Chir Gynecol* 1989; 78: 32-7.
29. Dentsman F, Rosen L, Khubchandani IT, Sheets JA, Sasaki JJ, Riether RD. Comparing predictive decision rules in postoperative CEA monitoring. *Cancer* 1986; 58: 2089-95.
30. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA directed second look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985; 202: 310-7.
31. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, Perttala I, Mecklin JP. Follow up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990; 159: 593-6.
32. Rittgers RA, Steele G, Zamchek N, Loewenstein MS, Sugarbaker PH, Mayer RJ, Lokich JJ, Malta J, Wilson RE. Transient carcinoembryonic antigen (CEA) elevations following resection for colorectal cancer: a limitation in the use of serial CEA levels as an indicator for second-look surgery. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 315-8.
33. O'Dwyer PJ, Mojzisek C, McCabe DP, Farrar WB, Carey LC, Martin EW. Reoperation directed by carcinoembryonic antigen level: the importance of a thorough preoperative evaluation. *Am J Surg* 1988; 155: 227-31.
34. Bianco A, Carriquiry LA, Piñeyro A, Carriquiry G, Lago G, Martínez G. Valor de la inmunocentelografía con anticuerpos monoclonales en el diagnóstico del cáncer digestivo (Premio Claude Bernard 1988) no publicado.
35. Goldenberg DM, Kim EE, Delan FH, Bennett S, Primus FJ. Radioimmunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1980; 40: 2984-92.
36. Sardi A, Workman M, Mojzisek C, Hinkle G, Nieroda C, Martin EW. Intraabdominal recurrence of colorectal cancer detected by radioimmunoguided surgery (RIGS system). *Arch Surg* 1989; 124: 55-9.
37. Wangenstein OH, Lewis FJ, Arhelger SW, Muller JJ, Maclean LD. An interim report upon the «second-look» procedure for cancer of the stomach colon and rectum, and for «limited intraperitoneal carcinosis». *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 257-67.
38. Wanabeo HJ, 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; 188: 481-93.
39. Attiyeh F, Stearns MW. Second look laparotomy based on CEA elevations in colorectal cancer. *Cancer* 1981; 47: 2119-25.
40. Eilking N, Petrelli NJ, Herrera L, Holyoke ED, Mittelman A. Abdominal exploration for suspected recurrent carcinoma of the colon and rectum based upon elevated carcinoembryonic antigen alone or in combination with other diagnostic methods. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 465-8.
41. Jagelman D. Comunicación personal.
42. Fucini C, Tommasi SM, Rosi S, Malatantis G, Cardona G, Panichi S, Bettine U. Follow-up of colorectal cancer resected for cure. An experience with CEA, TPA, CA 19-9. analysis and second look surgery. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 273-7.
43. Kievit J, Van de Velde CJH. Utility and cost of carcinoembryonic antigen monitoring in colon cancer follow-up evaluation. A Markov analysis. *Cancer* 1990; 65: 2580-7.
44. Northover JMA. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72 (Suppl) 544-6.