



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PROCTOLOGIA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL I.M.S.S.

"EL ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO EN EL CONTROL DE
PACIENTES TRATADOS POR CANCER DE COLON Y RECTO"

Trabajo de Postgrado que presenta el Doctor

JAIME ANTONIO MUÑOZ MUÑOZ

Para obtener el título de especialista en Proctología

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RICARDO ROMERO JAIME

PROFESORES DEL CURSO:

DR LIBRADO GALLEGOS GONZALEZ

DR FEDERICO VERDIN LOPEZ ARCE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F. 1978-1980



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

En 1965, Gold y Freedman (1) aislaron en el suero de pacientes con cáncer de colon, una glucoproteína de peso molecular de 200.000, que reaccionaba con un anticuerpo obtenido de - macerados de este tumor. Los autores demostraron la presencia del mismo antígeno en tejidos del aparato digestivo en los primeros seis meses de gestación, la cual recibió la de nominación de antígeno carcinoembrionario.

Thompson en el año de 1969, (2) desarrolló la técnica de radioinmunoensayo, capaz de cuantificar diminutas cantidades del antígeno carcinoembrionario (A.C.E.) logrando con ello su aplicación a la práctica clínica. Valiéndose de este método determinaron la presencia del antígeno en sujetos candidatos a cirugía por carcinoma colo-rectal.

En las primeras series (3, 4, 5) que aparecen en la literatura médica, se informó de niveles elevados en el suero del 97 % de los enfermos con cáncer de colon y en el 50 % de - aquellos con "enfermedad temprana" ; otros métodos que se - han utilizado, difieren del anterior en la forma de aislar el complejo antígeno anticuerpo.

El optimismo inicial despertado por esta prueba que parecía ser la panacea para el diagnóstico del cancer colo-rectal, se demeritó en estudios posteriores al encontrarse poca especificidad. Se halló elevado en condiciones normales durante el embarazo y en condiciones patológicas tales como: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del colágeno, enfermedad pulmonar crónica, pancreatitis, hepatopatía alcohólica, pólipos intestinales, uremia y en fumadores crónicos; además en tumores malignos extradigestivos tales como vejiga, pulmón, cabeza y cuello, mama y órganos de la reproducción (6).

En tres series distintas analizadas por separado mediante los métodos de Thompson, Egan Todd y el modificado de Hansen, la positividad variaba desde un mínimo de 19 a 40 % en enfermos con tumores localizados en la pared intestinal (Estadio A de Dukes) hasta un valor máximo de 100 % en aquellos con cáncer avanzado y metástasis hepáticas (7).

En determinaciones repetidas de antígeno carcinoembrionario sérico de pacientes tratados quirúrgicamente por cáncer de colon y recto, diversos autores (8, 9 y 10) demostraron que los niveles persistentemente altos o progresivamente eleva-

dos, indicaban recurrencia tumoral antes de ser evidente por el examen clínico, estudios de gabinete u otros procedimientos de laboratorio. Mc Cartney y Hoffer en sus estudios han demostrado, que los títulos de antígeno carcinoembrionario son en la actualidad más sensibles para el diagnóstico de recurrencia por cáncer colo-rectal, en comparación con otros métodos (11).

El propósito del presente trabajo es analizar en un estudio retrospectivo, la utilidad del antígeno carcinoembrionario en el control de pacientes tratados de cáncer de colon y recto, en relación al descubrimiento temprano de actividad tumoral local, regional o a distancia en el control post-tratamiento oncológico.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 105 pacientes tomados al azar del servicio de Tumores Mixtos del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social con el diagnóstico de cáncer de colon y recto, durante los dos últimos años; se excluyeron aquellos que recibieron tratamiento fue-

ra de la unidad. Se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, clasificación anatomopatológica (Dukes), localización, niveles preoperatorios de antígeno carcinoembriónico en relación con el estadio de invasión del tumor en la pieza quirúrgica. Se observó el comportamiento de los títulos antigénicos de A. C. E. en los pacientes con cirugía radical con fines curativos, o que recibieron radioterapia con fines radicales o preoperatorios; su período de normalización y sus fluctuaciones después del tratamiento.

El método empleado para la determinación del A. C. E., fue mediante la técnica de radioinmunoensayo empleada en el laboratorio del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional y cuyos valores normales han sido establecidos hasta 10 nanogramos por mililitro.

Las edades variaron entre los 22 y 87 años con media de 53 años. Cincuenta y cuatro pacientes fueron del sexo femenino y cincuenta y uno del masculino. Los grupos por edad y sexo se describen a continuación:

<u>Grupos de edad</u>	<u>Hombres</u>	<u>Mujeres</u>	<u>Total</u>
Menos de 30	3	2	= 5
31 - 40	6	4	= 10
41 - 50	11	7	= 18
51 - 60	12	12	= 24
61 - 70	12	21	= 33
71 - 80	4	3	= 7
81 y más	3	5	= 8
T O T A L E S	51	54	105

Localización.- Se encontraron distribuidos en la siguiente forma:

Recto	35 casos
Sigmoides	25 casos
Colon ascendente	15 casos
Ciego	11 casos
Canal Anal	8 casos
Colon transverso	5 casos
Colon descendente	3 casos
Angulo esplénico	2 casos
Angulo hepático	1 caso

Clasificación.- Se utilizó la clasificación original de Dukes (12) .

Estado A.- Tumor localizado a la pared del recto.

Estado B.- Diseminado por contiguidad directa a los tejidos extrarectales.

Estado C.- Compromiso a los ganglios linfáticos regionales.

Los grupos quedaron clasificados de la siguiente manera:

ADENOCARCINOMA

Dukes A	40 casos
Dukes B	21 casos
Dukes C	29 casos

OTROS

Epidermoide	6 casos
Cloacogénicos	2 casos

ESQUEMA DE TRATAMIENTOS

CLASIFICACION	C	Rt _p +C	C+Qt	C+Rt	Rt+C+Rt	Rt+C+Qt	TOTAL
Dukes A	24	8	5	1	1	1	40
Dukes B	15	2	2	1		1	21
Dukes C	18	1	4	2		4	29

	Rt
EPIDERMOIDES	6
CLOACOGENICOS	2

C = Cirugía

Rt= Radioterapia

Qt= Quimioterapia

p= Preoperatoria

CLASIFICACION DE LOS ADENOCARCINOMAS POR
GRADO DE DIFERENCIACION HISTOLOGICA

			MUCOPRODUCTOR
Dukes A	Diferenciados Poco	10	8
	Moderado	16	9
	Bien	15	
	Indiferenciados	5	
Dukes B	Diferenciados Poco	4	2
	Moderado	9	5
	Bien	8	
	Indiferenciados	0	
Dukes C	Diferenciados Poco	4	2
	Moderado	9	2
	Bien	16	2
	Indiferenciados	0	

RESULTADOS

Los valores del A. C. E. preoperatorios comparados con el estado de la clasificación anatomopatológica en la pieza quirúrgica, en los casos que se investigó (30 casos); es como sigue:

VALORES DE A. C. E. PREOPERATORIOS \

Niveles de A.C.E. en ng/ml.	Estado A	Estado B	Estado C	Inoperables
0 - 10	12 (80%)	-	2 (28%)	-
11 - 30	3 (20%)	-	1 (14%)	-
Más de 30	-	5 (100%)	4 (57%)	3 (100%)

Se efectuó determinación preoperatoria de A. C. E., en 30 -
pacientes del presente trabajo, la mayoría de los casos - -
(80%) clasificados como Dukes A mostraron niveles bajos. -
En Dukes B y C predominaron los niveles altos. Llama la -
atención el hecho, que los clasificados como Dukes C mostra
ron valores poco concluyentes.

Con el fin de hacer objetivo el presente trabajo, se tomó un grupo representativo de 37 pacientes, los cuales se les ha seguido en el curso de los 2 años sin que presenten recurrencia local, regional o a distancia. El comportamiento del A. C. E., fué la normalización de sus cifras en los siguientes períodos:

Dukes A	Mínimo	2 semanas		Promedio
	Máximo	6 meses	=	3.2 meses
Dukes B	Mínimo	2 meses		
	Máximo	6 meses	=	3.6 meses
Dukes C	Mínimo	2 meses		
	Máximo	23 meses	=	6.6 meses

De los resultados anteriores se infiere, que cuando la enfermedad se hallaba más diseminada, al analizar el grupo los valores del A. C. E. se normalizaron tardíamente.

INFLUENCIA DE LA RADIOTERAPIA

Los 6 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide y

cloacogénico, quienes recibieron unicamente radioterapia con fines curativos, mostraron estas variaciones de los títulos de A. C. E., en las diferentes etapas del tratamiento:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Valores de A.C.E. antes del tratamiento	2.1	9.8	10.3	12	51	24	13.5	140
En tratamiento	- 1	8.7	6	8	25	12.5	140*	97
Primer trimestre después	- 1	- 1	2	6	8	- 1	97	305*
Segundo trimestre después	- 1	- 1	- 1	1	5	1.4	275	355

* Con metástasis hepática.

INFLUENCIA DE LA QUIMIOTERAPIA

Once pacientes recibieron quimioterapia después del tratamiento quirúrgico, como se puede apreciar en el siguiente cuadro; los valores del A. C. E., decrecieron progresivamente.

Valores de A.C.E. en ng/ml

	Previo a Qt	1 mes	20. m.	3 m.	4 m.	5 m
1	30		28	7.7	7.0	-
2	9	3.8	3.2	-	- 1	- 1
3	10	2.5	*	4.0	- 1	-
4	1.4	1.4		-1	*	- 1
5	7.8	4.9	*	-1	-	- 1
6	7	8		-1	*	1
7	33.5	*	13	12.5	*	13.7
8	20	*	14	*	1.4	- 1
9	*	32	-	24	*	8
10	*	5.7	*	*	- 2.5	*
11	*	8.8	*	*	2	*

* No hay datos.

RECURRENCIA

De los 105 casos analizados podemos calificar de recurrentes a 8. De estos, 6 mostraron elevación progresiva y persistente de los valores del A. C. E., antes de ser demostrados por la valoración clínica, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete. En dos casos las cifras no se modificaron.

VALORES DE A.C.E. EN PACIENTES CON RECURRENCIA TUMORAL

CASO 1	VI 78 5.6	XII 78 10	26 XII 78 Metástasis Pulmonar	I-79 12.5	III 79 14.4	IV 79 79	
--------	--------------	--------------	-------------------------------------	--------------	----------------	-------------	--

CASO 2	II 78 5.2	II 79 25	26 v 78 Metástasis Pulmonar	VI 79 45	I 80 310		
--------	--------------	-------------	-----------------------------------	-------------	-------------	--	--

CASO 3	X-77 5.0	I 78 13.5	VII 78 Metástasis Hepáticas	XII 78 14	V 79 265	VII 79 300	XII 305
--------	-------------	--------------	-----------------------------------	--------------	-------------	---------------	------------

CASO 4	IV 79 32.5	VI 79 10	VII 79 5.1	VIII 79 13	IX 79 A.T. Local	IX 79 18.5	
--------	---------------	-------------	---------------	---------------	------------------------	---------------	--

CASO 5	IV 79 3.0	VII 79 5.7	IX 79 3.9	XI 79 12.4	XII 79 A.T. Metástasis Pulmonar		I 80 11
--------	--------------	---------------	--------------	---------------	--	--	------------

VALORES DE A.C.E. EN PACIENTES CON RECURRENCIA TUMORAL

CASO 6	XII 77 24.	II 78 13.9	VI 78 A.T. a piel	VII 78 120	VIII 78 185	XI 78 2.225	XII 78 320	
CASO 7	XI 78 16	VIII 78 14	IV 79 8.2	V- 79 A.T. Local	VI 79 35	VI 79 35		
CASO 8	I 79 - 1	II 79 3.7	II 79 8.8	III 79 1.8	III 79 A.T. Local	IX 79 5	XI 79 11	I 80 10.9

COMENTARIOS

Los tumores malignos imponen su incommovible tiranía fisiopatológica a las células que los originan así, como a las vísceras y tejidos que fungen como inocentes espectadores. Pueden terminar el drama iniciado, por irrupción terebrante directa dentro de las estructuras vitales sin producir localizaciones a distancia.

En los últimos años, al conocerse mejor la caprichosa biología del carcinoma de colon y recto, se ha puesto especial interés en el descubrimiento temprano de la actividad tumoral local, regional o a distancia después del tratamiento.

Un análisis de localización de las recurrencias (13) reveló que los tejidos adyacentes al tumor primario eran el sitio de localización preferente en el 48 % de los casos. Las metástasis a distancia ocurren más comunmente en el hígado y pulmones variando desde un 15 a un 25 % en el momento de la cirugía.

Casi todos los pacientes que tienen cáncer recurrente de colon o recto, después del tratamiento quirúrgico morirán de

esta condición maligna (14). Es bién aceptado en la actualidad el gran beneficio que recibe el paciente, por el tratamiento de las metástasis únicas o por la actividad tumoral localizada. La recurrencia tumoral en la pelvis después de la resección anterior es frecuente; algunos de ellos presentan recurrencia sobre la línea de sutura y deben ser tratados mediante resección abdominoperineal. Otros en ganglios linfáticos vecinos, estructuras óseas.

En algunos hospitales (15), se ha venido utilizando explorar por rutina bajo laparotomía a aquellos pacientes con adenocarcinoma operados con estadío Dukes C, 6 a 12 meses después de la resección. Solo en el 3 % de los casos se encontró tumor resecable, esto aunado a la mortalidad del 7 % hace a este procedimiento inaceptable.

La prueba del A. C. E., puede determinar en un considerable número de pacientes, la progresión o la recurrencia clínica de la enfermedad tempranamente en la fase asintomática.

De los 23 casos estudiados por Herrera (16) que desarrollaron recurrencia clínica evidente, en 14 casos se comprobó -

una elevación de A. C. E. 5 meses y medio antes de la confirmación clínica de la enfermedad.

En general el éxito clínico de los marcadores está limitado al diagnóstico temprano de la recurrencia tumoral.

La introducción de los métodos inmunológicos en la práctica clínica oncológica amplían el horizonte diagnóstico, y vemos con optimismo en un futuro no lejano, la aplicación de marcadores más específicos, que ayuden a determinar con precisión la progresión de la enfermedad.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudiaron 105 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto, que recibieron diversos esquemas de tratamiento y a quienes se les practicó determinaciones periódicas de A. C. E., en diferentes etapas de la enfermedad. Ocho pacientes presentaron recurrencia, seis de ellos mostraron elevación persistente de los títulos de A. C. E., antes de ser manifiesto por el examen clínico, estudios de gabinete u otras pruebas de laboratorio.

Los pacientes con cáncèr "temprano" Dukès A, mostraron niveles preoperatorios de antígeno, negativos o ligeramente elevados.

Los pacientes con enfermedad "diseminada" o irsecable quirúrgicamente, tuvieron niveles preoperatorios muy elevados. Dato que podría utilizarse, como criterio de inoperabilidad, al traspolarse a grupos más numerosos.

El proceso maligno puede identificarse de otros procesos, de acuerdo a los niveles de A. C. E. encontrados en la circulación, conviene hacer más de una determinación preoperatoria a fin de eliminar los falsos positivos o negativos.

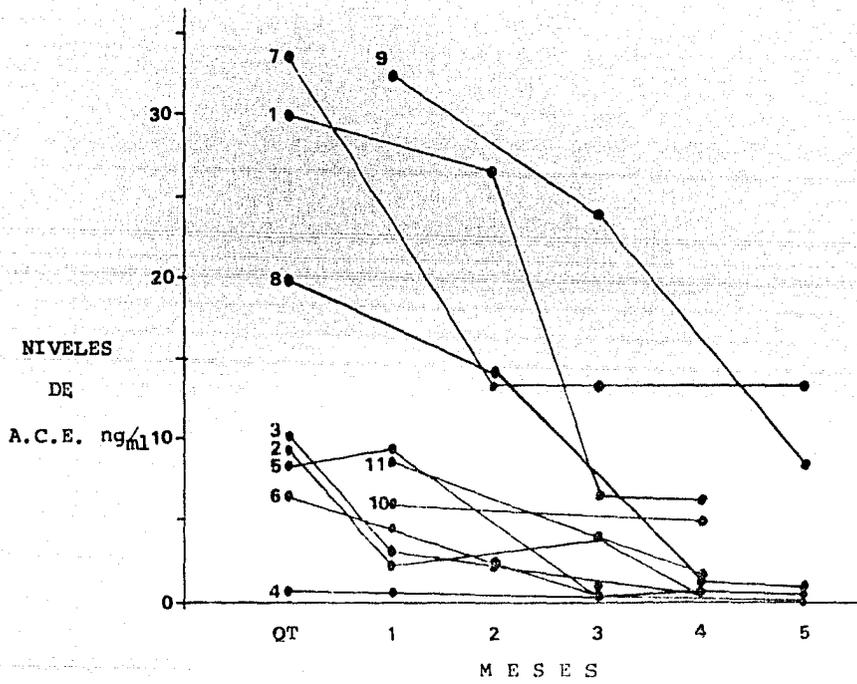
El tiempo de "normalización" del A. C. E. después del tratamiento quirúrgico, se halló en relación directa con la extensión del proceso maligno y a la clasificación de Dukès.

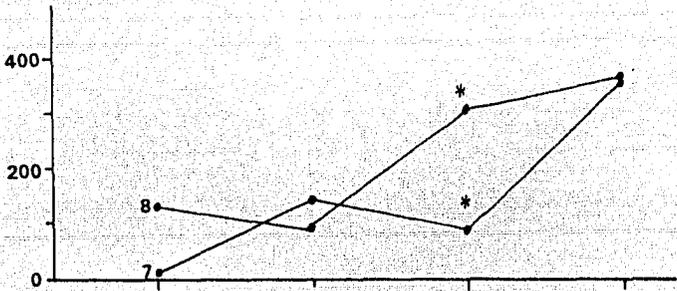
El A. C. E. es un patrón útil para la determinación temprana de la recurrencia tumoral y ayuda a incrementar en el paciente los recursos diagnósticos intensivos, a fin de localizar la recurrencia y aplicar el tratamiento oportuno.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Gold P. and Freedman Demonstration of tumor espcific anti-
gens in human colonic carcinomata by immunologic toleran-
ce and absortion techniques. Journal experimental medicine
121-439, 1965.
- 2.- Thompson and cols. The radioimmunoassay of circulatin car-
cinoembryonic antigen of the human digestive system. Pro-
ceedings of the nacional academy of the Sciences of the -
U.S.A. 64, 161, 1969.
- 3.- Egan M. L. and Tood Radioimmunoassay of carcinoembryonic
antígen Immunochemistry 9 289-299. 1972.
- 4.- Moore , Tl., Dhar y cols. Carcinoembryonic antigen (s) in
live diseases I clinical and morphological studies. Gastro-
enterology 63, 88, 94.
- 5.- LoGerfo, P Krupey J. and Hansen Demonstration of an antigen
common to several varieties of neoplasia. New England jour-
nal of Medicine 285, 138, 1971.
- 6.- Concannon, J. P., Dalbow, M. H., Liebler, G. A., Blake, K.
E., Weil, C. S., and Cooper, J. W.: The carcinoembryonic -
antigen assay in bronchogenic carcinoma. Cancer 34:184-192,
1974.
- 7.- Zamcheck N. Summary of clinical use and limitation of the
CEA assay and some metodologyc consideration. Manual of cli-
nical Immunology. 1976.
- 8.- Holyok, E. D., Chu T. M., and Murphy CEA as a monitor of -
Gastrointestinal malignancy. Cancer 1975,35:830. 1976.
- 9.- Livigstone y cols Carcinoembryonic antigen in the diagnos-
tic and management of colorectal carcinoma: current status
Archives of surgery. 109 259-254. 1975.
- 10.- Herrera, M. A. Chy, T. M., Carcinoembryonic antigen (CEA)
as a pronostic and monitorig test in clinically complete re-
section of colorectal carcinoma. Ann. Surg., 83:5, 1976.

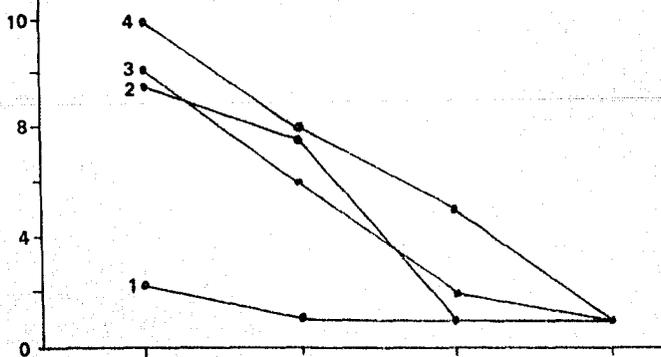
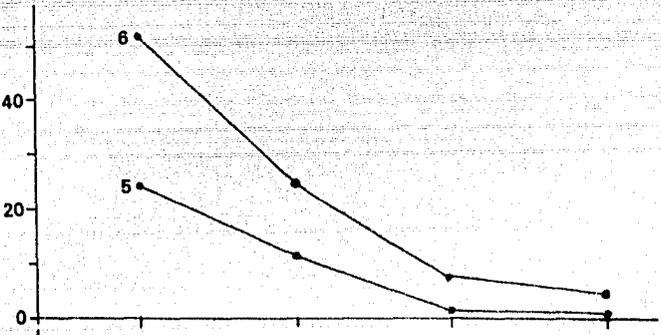
- 11.- Mc Cartney W H and Hoffer: Carcinoembryonic antigen assay in Hepatic metastases detection. JAMA, 236:9, 1976.
- 12.- Dukas C. E.: The clasification of cancer of the rectum. J.Pathol Bacteriol, 35: 323-332, 1932.
- 13.- Burt C. A ; Carcinoma of the ovaries secondary to cancer of the colon and rectum. Dis Col and Rectum 3: 352-357, 1960.
- 14.- Cohen A. M. and cols. Carcinoembryonic antigen levels as an indicator for reoperation in patients with carcinoma of the colon and rectum. Surgery, ginecology and obstetrics 1979 149:22-26.
- 15.- Cass, A. W., and cols. Paterns of recurrence following - surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum Cancer, 1976, 37:2861.
- 16.- Herrera, M. A., and cols.: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitorin test in clinically comple- te resection of colorectal carcinoma. Ann. Surg., 1976, 83:5.





A.C.E.

EN ng/ml.



RT

TRIMESTRES

