

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

47

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

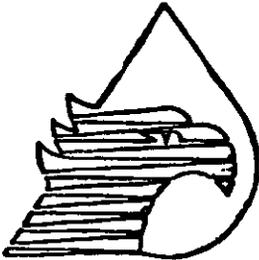
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
PETROLEOS MEXICANOS

CONTRIBUCION DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO COMO PREDICTOR DE RESPUESTA TERAPEUTICA Y PRUEBA DIAGNOSTICA EN CANCER COLORRECTAL. HCSAE 1997 - 2000.

## TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A:

DR. ANDRES LUPIAN SANCHEZ



TUTOR: DR. C. ALEJANDRO ARCE SALINAS

300/150

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2001



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 está 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.

PETROLEOS MEXICANOS

DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION

SUBDIRECCION CORPORATIVA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

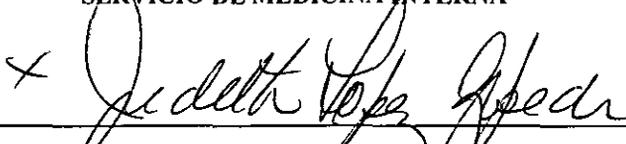
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS

FACULTAD DE MEDICINA

U. N. A. M.

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

*x* 

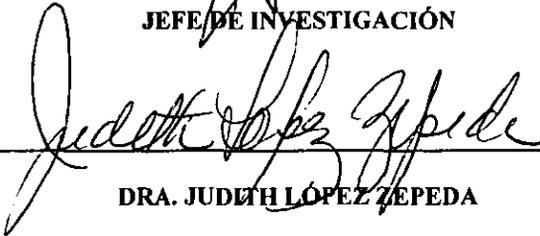
DR. GUILLERMO HERNANDEZ MORALES

DIRECTOR, HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

PETRÓLEOS MEXICANOS

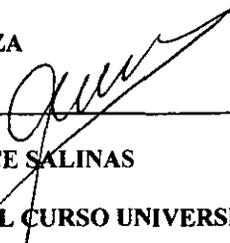
  
DR. JESÚS ARTURO CABALLERO HERMOSILLO

JEFE DE INVESTIGACIÓN



DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA

JEFA DE ENSEÑANZA

  
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

JEFE DE SERVICIO, PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO.



## **Dedicatorias**

A mis padres por su eterno apoyo incondicional, por su amor y confianza. Gracias por enseñarme que la constancia, la honestidad y el cariño hacia lo que uno hace son la clave del éxito. Gracias por su protección y dedicación continuas, y porque además de esto, me han dado las fuerzas para volar y la ambición de dirigirme a los sitios mas altos.

A mi hermano Luis porque con su ejemplo me ha dado un punto de referencia que me hace dirigir la mirada hacia arriba. No sabes cuánto te necesito hermano.

A Anna que aun no deja de sorprenderme cuando me doy cuenta de lo mucho que se puede llegar a querer a una persona. Gracias por tu apoyo, por estar tan cerca de mí, porque en mis momentos menos afortunados siempre estas ahí, y sobre todo, gracias por tu cariño.

A mis compañeros y en especial a Héctor, mi cómplice y amigo, con el que suelo pelearme por deporte, pero con el que al final acabo abrazado y tomando una cerveza.

A la "banda" Pablo, Alejandro, Carlos, José Antonio y Eduardo con los que llevo una amistad de 22 años y es sólo el principio.

A mi amigo y maestro Alejandro Arce, que me ha impulsado en mi carrera y que me ha dado su apoyo mas allá de lo académico.

A los doctores Daniel Muro y Freddy Dominguez por su amistad.

A los doctores Miguel Delgado, Miguel Angel Falcon, Arturo Caballero, Adriana Hernández, Carlos González y Carmen Bulnes. Que me han enseñado lo que significa ser médico y porque soy una parte de todos ustedes.

## **Índice**

Titulo.....	1
Dedicatorias.....	3
Índice.....	4
Marco de Referencia.....	5
Antecedentes.....	7
Pregunta de Investigación.....	11
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	11
Diseño.....	12
Métodos.....	12
Análisis.....	15
Resultados.....	15
Tablas y Gráficas.....	21
Discusión.....	22
Bibliografía.....	24

## **CONTRIBUCIÓN DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO COMO PREDICTOR DE RESPUESTA TERAPÉUTICA Y PRUEBA DIAGNÓSTICA EN CÁNCER COLORRECTAL. HCSAE 1997-2000.**

### **MARCO DE REFERENCIA.**

La mortalidad general por cáncer de colorrectal no se ha modificado en los últimos 25 años a pesar del desarrollo de tratamientos quirúrgicos y oncológicos más modernos. Hay aún dificultad para establecer un diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad y todavía no se cuenta con herramientas confiables que indiquen la necesidad de tratamientos más intensos desde el momento del diagnóstico. En EUA, el cáncer colorrectal es la segunda neoplasia maligna primaria más frecuente <sup>(12)</sup> y sigue representando un reto para cirujanos, oncólogos e internistas.. La cirugía se considera el tratamiento de elección, aunque en ciertas condiciones se emplea en conjunto con quimio, radio e inmunoterapia, de acuerdo con factores pronósticos como la extensión del tumor y el involucro de nódulos linfáticos <sup>(12)</sup>.

Los marcadores tumorales son sustancias cuantificables producidas por un tumor o liberadas por el huésped en presencia de éste, que pueden tener o no función biológica. Estos marcadores ayudan a caracterizar el tipo de tumor y, potencialmente, establecer blancos terapéuticos <sup>(6)</sup>. No son específicos de la presencia de una neoplasia maligna y pueden elevarse en condiciones muy diversas; no obstante, pueden proveer información adicional para el monitoreo de la enfermedad y la respuesta terapéutica. Cada vez se incluyen nuevos marcadores tumorales en la práctica clínica, muchos de ellos no han sido sometidos a un análisis riguroso y su uso inapropiado puede condicionar que el clínico tome decisiones que conlleven a malos resultados, incrementen complicaciones o eleven costos de la atención médica <sup>(4)</sup>.

El **antígeno carcino embrionario (ACE)**, es una glucoproteína sérica con un peso molecular de 180 Kd y es una, de las al menos 19 moléculas relacionadas, miembro de los genes de inmunoglobulinas; como tal, funciona como molécula intracelular que promueve la agregación de las células de carcinoma colorrectal humano. El ACE puede facilitar las metástasis de células de cáncer colorrectal al hígado y pulmón <sup>(10)</sup>. El ACE es un producto celular normal que se sobreexpresa por los adenocarcinomas. Los pacientes fumadores tienen concentraciones circulantes mayores que los no fumadores, pero, por lo demás, no hay diferencias significativas relacionadas con la edad, sexo o raza. El hígado es el principal sitio de depuración del ACE. Se observan elevaciones significativas en una variedad de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, incluyendo cirrosis alcohólica, coledocistitis, ictericia obstructiva, colangitis, abscesos hepáticos, enfisema, bronquitis, úlcera gástrica, gastritis, diverticulitis, diabetes y enfermedades vasculares y de la colágena. Las elevaciones del ACE no son únicas del cáncer colorrectal, ya que se pueden observar también en cáncer de mama, pulmón, estómago, páncreas, cérvix, vejiga, riñón, tiroides, hígado, linfoma y melanoma. Su medición se realiza con técnicas inmuno-radiométricas que pueden realizarse con doble anticuerpo monoclonal o monoclonal-policlonal. En general todos los métodos de medición del ACE aprobados por la *Food & Drug Administration*, de los EUA, tienen características compatibles, con una variabilidad de entre 10-12% para los valores de 3.0 a 5.0 ng/mL, y de 6-10% para los de 10-100 ng/mL. Los rangos normales en fumadores son menores de 5 ng/mL y para no fumadores de 3 ng/mL <sup>(10)</sup>.

Los tumores poco diferenciados pueden no producir ACE. En un estudio, 14 de 17 pacientes con tumores poco diferenciados se observaron valores menores a 2.5 ng/mL. Mientras que los tumores moderadamente diferenciados muestran valores superiores que los bien diferenciados

(11).

## ANTECEDENTES.

En 1997 se actualizaron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) para el uso de los marcadores tumorales en el cáncer colorrectal y estas no variaron desde la primera publicación en 1996 <sup>(10)</sup>. Adriulli, *et al.* <sup>(5)</sup> encontró cifras coincidentemente elevadas de ACE en pacientes con cáncer colorrectal; mientras que en 1997 Gerbauer, *et al.* <sup>(3)</sup> determinó que ACE es un indicador valioso del riesgo de recurrencia tumoral. Hasta ahora, los niveles de evidencia orientan al hecho de que el ACE puede ser un marcador específico para monitoreo del adenocarcinoma colorrectal; sin embargo, antes de emitirse recomendaciones para restringir su uso en esta enfermedad, debe averiguarse si este marcador aporta datos útiles adicionales a la estadificación del cáncer de colon y recto una vez diagnosticado o puede modificar la clasificación de Dukes y los datos de actividad clínica.

Hay estudios que han evaluado el potencial del ACE para *diagnosticar* el cáncer colorrectal en un *estadio temprano*, con niveles de evidencia III; en cada estudio, un valor de mas de 5.0 ng/mL indicaba la necesidad de una evaluación diagnóstica <sup>(3,9)</sup>. Con esta maniobra, se incrementaría el nivel de detección de cáncer colorrectal de 0.1 a 4%, lo que ofrecería, para una prevalencia de 1/1000, una sensibilidad de 0.4 y especificidad de 0.9 (para estadio A o B); aunque esta maniobra incrementaría el número de falsos positivos a 250 por cada persona con cáncer. Por otra parte, no hay datos que indiquen que los datos aportados por este estudio modifiquen el resultado postoperatorio, la sobrevida, la calidad de vida o mejoren la relación costo-efectividad. Posiblemente el valor más importante del ACE sea como un *indicador pronóstico postoperatorio*. Se ha encontrado que después de la resección quirúrgica completa, sus niveles deben regresar a la normalidad después de 4 a 6 semanas y que la persistencia de niveles de ACE elevado después de seis semanas puede traducir resección incompleta o enfermedad metastásica

(1.10); por tanto, niveles elevados postoperatorios de ACE son un indicador de mal pronóstico. Adicionalmente, hay datos que sugieren que puede emplearse también como un *indicador de recurrencia asintomática*, no obstante, no se ha mostrado que haya beneficio al indicar quimioterapia con cifras de ACE elevado en ausencia de enfermedad clínicamente evidente (8).

A pesar de lo comentado, persiste la controversia de la utilidad de **monitoreo rutinario** del ACE. La *evidencia a favor* se basa en que mediciones de niveles anormales puede aportar datos que indiquen la necesidad de resear metástasis aisladas, particularmente en hígado, lo que conllevaría al aumento de la sobrevida. En la Clínica Mayo se encontró una mayor sobrevida en los pacientes con enfermedad metastásica detectada por ACE e imagen, cuando se compararon con aquellos que fueron diagnosticados sólo con pruebas de función hepática y datos clínicos (9). Más aún, en un estudio de 400 pacientes, avalado por la Sociedad de Oncología Quirúrgica se determinó que las metástasis encontradas eran reseables en un 54 % en aquellos pacientes en los que el ACE era monitorizado cada 1-2 meses, comparado con un 12-30% de aquellos a los que la medición era realizada de manera errática e infrecuente (10). La *evidencia en contra* de la monitorización continua de ACE menciona que, comparándose con el diagnóstico al inicio de los síntomas, resulta en un beneficio neto de sólo 0-13 días de sobrevida de diferencia y que se correlaciona con un aumento de los costos de seguimiento de \$34,688 USD a \$210,333 USD, por año de vida salvada, monitorizando pacientes de 75 años de edad (Kievit, *et al.*); mientras que Moeret *et al.* (8) en un estudio retrospectivo no encontró diferencia en la sobrevida de pacientes con y sin seguimiento con ACE.

El ACE ha sido estudiado también como un *indicador de respuesta al tratamiento de la enfermedad metastásica*. Fletcher *et al.* encontró que aproximadamente un 85% de los pacientes

con enfermedad metastásica tienen un nivel elevado de ACE y que los decrementos de estos niveles durante la quimioterapia presumiblemente indican respuesta del tumor.

En 1997 se publicaron las guías para el uso de ACE en cáncer colorrectal dentro de las cuales destaca <sup>(10)</sup>:

1. El ACE no se recomienda como una prueba de tamizaje para el diagnóstico de cáncer colorrectal.
2. El ACE puede ser solicitado preoperatoriamente sólo si habrá una contribución significativa en el estadiaje y planeación terapéutica. Un ACE >5 mg/mL puede correlacionar con un peor pronóstico.
3. Si está indicada la resección de una metástasis, se recomienda la medición del ACE postoperatorio cada 2-3 meses en pacientes con estadio II o III.
4. Los datos actuales son insuficientes para recomendar el uso rutinario del ACE para el monitoreo de la respuesta al tratamiento.
5. El ACE debe medirse al inicio del manejo de la enfermedad metastásica y cada 2-3 meses durante el tratamiento activo. Dos mediciones por arriba del basal deben indicar enfermedad progresiva, aún en ausencia de imágenes que lo corroboren.

El estadiaje del cáncer colorrectal ha sido difícil, varios autores han desarrollado sistemas con las mismas descripciones que representan diferentes estadios de la enfermedad. El más común y simple de los sistemas, la clasificación de Dukes, es fácilmente malinterpretado debido a que las definiciones han cambiado, incluso en publicaciones del mismo Dukes <sup>(7)</sup>; por lo que las comparaciones clínicas entre los pacientes y los resultados a tratamiento llegan frecuentemente a ser imposibles. Se ha propuesto utilizar la clasificación TNM <sup>(9)</sup>, pero tampoco hay un acuerdo

total entre los estadios y se ha demostrado que hay idéntica sobrevida, o incluso contraria, entre los estadios II y III.

Por lo antes expuesto, se deriva la necesidad de contar con herramientas que contribuyan al establecimiento correcto del estadio clínico y que correlacionen adecuadamente con el comportamiento futuro de la enfermedad o la sobrevida libre de enfermedad posterior a tratamiento. La mayoría de los autores concuerdan que el factor pronóstico independiente más importante para la sobrevida y recurrencia, aún antes de la implementación de una terapia curativa, es el estadio del cáncer; determinado por la penetración del tumor en la pared del colon y la presencia de nódulos linfáticos positivos. Además, se han identificado otros factores independientes que incluyen:

- Apariencia macroscópica.
- Invasión a ganglios linfáticos.
- Número de nucleolos.
- Carácter invasivo del borde de resección.
- Presencia de células cebadas.
- Características y número de núcleos.
- Aumento de VSG y leucocitos.
- Manifestaciones clínicas de obstrucción, perforación y sangrado
- Medición de DNA en células afectadas.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es el comportamiento del ACE en pacientes con cáncer colorrectal en diferentes estadios de Dukes, antes y después de procedimientos terapéuticos de acuerdo a la población del HCSAE?

## **OBJETIVOS.**

1. El presente estudio se realizó con la finalidad de evaluar la correlación entre los niveles de ACE y la clasificación histológica de Dukes, y
2. Verificar la correlación entre el estadio de Dukes y el nivel de ACE antes o después de procedimientos terapéuticos.

## **HIPÓTESIS.**

1. Los niveles séricos del ACE son estadio dependiente y pueden servir como un auxiliar de la clasificación de Dukes cuando existen dudas de estadificación.
2. El nivel sérico de los marcadores es dependiente del tamaño del tumor, lo que puede contribuir a señalar el pronóstico, una vez establecida una maniobra terapéutica.

## **DISEÑO:**

Se trata de un estudio retrolectivo, retrospectivo, observacional, con evaluación de una prueba diagnóstica.

## **MÉTODOS.**

### **Pacientes.**

Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, atendidos en el HCSAE, provenientes de diversas zonas de la República, referidos de sus unidades de origen con diagnóstico de cáncer de colon o recto o evaluados en el Hospital con este diagnóstico. Todos los pacientes debieron tener biopsia registrada en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital y contar con un expediente ya fuera que se tratase de paciente activo o defunción.

Una vez localizados los expedientes clínicos se evaluaron datos referentes a condiciones clínicas al momento de diagnóstico, estado de Dukes <sup>(12)</sup> explícitamente determinada por el servicio de Oncología, antecedentes personales o familiares asentados y de interés. Debido a la continua depuración de expedientes, sólo pudieron valorarse los de 1995 a la fecha. Se evaluó el nivel de ACE al momento del diagnóstico y la forma de tratamiento. Adicionalmente, se evaluó el tiempo de seguimiento y nuevas valoraciones de niveles séricos de ACE.

Fueron excluidos los casos de los pacientes en que no se pudiera revisar el expediente clínico, o aquellos en que no hubiera habido una intervención dentro del Hospital o no se hubieran solicitado niveles séricos de ACE.

### **Variables.**

*Cáncer colorrectal:* De acuerdo con el informe del Servicio de Anatomía Patológica del HCSAE.

*Estadio de Dukes:* De acuerdo con los informes de patología, quirúrgico y colonoscopia o de acuerdo anotado explícitamente en las notas clínicas. Los estadios se describen de la A a la D en forma ascendente con los siguientes criterios <sup>(12)</sup>:

- Dukes A: Limitado a la mucosa.
- Dukes B<sub>1</sub>: Infiltra muscular propia sin atravesarla; ganglios no afectados.
- Dukes B<sub>2</sub>: Atraviesa la muscular propia; ganglios no afectados.
- Dukes C<sub>1</sub>: Infiltra la muscular propia pero sin atravesarla; ganglios afectados.
- Dukes C<sub>2</sub>: Atraviesa la muscular propia; ganglios afectados.
- Dukes D: Metástasis a distancia.

*Metástasis:* Cuando se compruebe por imagen, descripción de un evento quirúrgico o datos obtenidos de los expedientes clínicos.

*Elevación de ACE:* Cifras por arriba de 3 U/mL en no fumadores y por arriba de 5 U/mL en pacientes fumadores. Además, se dividió en tres categorías: ACE inicial, ACE post-tratamiento y ACE después de un seguimiento mayor a 6 meses.

*Edad:* No existieron restricciones en cuanto a la edad, aunque este es un padecimiento que raras veces se presenta en personas menores de 40 años.

*Género:* Hombre o mujer

*Tratamiento:* Se dividió en cuatro categorías

- Cirugía
- Otros (Radioterapia o quimioterapia)
- Ambos o ningún tipo de tratamiento

*Biopsia:* Dos categorías

- Adenocarcinomas intestinales (buena, moderada o baja diferenciación)
- Otros (carcinoides, carcinomas, linfomas, adenomas tubulares y adenomas vellosos)

*Antecedente familiar de cáncer de colon:* Presente o ausente

*Ocupación:* Con o sin exposición a hidrocarburos

*Enfermedad de colon previa:* Con o sin antecedente de trastornos funcionales digestivos

*Hábitos:* Consumo de alcohol, tabaco, ambos o ninguno

*Aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubinas y deshidrogenasa láctica.* Elevadas o normales de acuerdo con cifras del laboratorio central del Hospital.

### **Procedimiento.**

Se localizaron los pacientes con carcinoma colorrectal en el archivo de Patología y se construyó una base de datos inicial. A continuación, se obtuvieron los expedientes clínicos en el archivo clínico y los de pacientes fallecidos. Una vez localizados los expedientes, se seleccionaron los expedientes que contenían determinaciones de ACE. Con estos expedientes se llenaron formatos prediseñados de vaciamiento de datos en los que se colectaron las variables antes mencionadas. Con estas hojas de vaciamiento se construyó finalmente una tabla condensada en la que se agruparon todos los datos y fueron posteriormente analizados. Para ello se emplearon los *software* Word y Excel 2000 y SPSS versión 8.0

## **ANÁLISIS.**

Se utilizó estadística descriptiva para agrupar a los pacientes de acuerdo al estadio de Dukes, resultado de la biopsia, grado de diferenciación, tipo de tratamiento y niveles de ACE pre y post-tratamiento. Posteriormente se utilizó estadística paramétrica aplicando la prueba T para varianzas iguales o diferentes, según el caso, para la correlación entre grupos, obteniendo los grados de significancia y los intervalos de confianza para cada uno. Para la comparación de variables categóricas u ordinales se empleó estadística chi, principalmente prueba exacta de Fisher, dado el número de sujetos en las celdas de la tabla de 2x2; para las variables continuas se empleó la prueba t y la prueba U de Mann-Whitney. Se analizó la rentabilidad de prueba diagnóstica en tablas de 2x2. Finalmente, con la idea de evaluar los factores relacionados con cifras elevadas de ACE se evaluaron las variables significativas en una evaluación de regresión logística multivariada.

## **RESULTADOS.**

### **Descripción de la población.**

Se identificaron 130 pacientes con cáncer de colon y biopsia disponible en el archivo del Servicio de Anatomía Patológica del HCSAE de 1990 a 2000. De ellos sólo se encontraron 51 expedientes activos en el archivo general del HCSAE y sólo veintiocho pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el estudio, todos tenían determinación de ACE previo al manejo. Dieciséis de ellos presentaban un buen estado clínico (57%) y 12 tenían datos de actividad tumoral (AT) (42.9%) A diecisiete de los pacientes que se incluyeron en el estudio se les determinó ACE después del tratamiento (ACE 2), 14 con buen estado clínico y 3 con AT clínica.

Finalmente a once pacientes se les determinó ACE 6 meses después del tratamiento, 9 con buen estado clínico y 2 con AT clínica.

La media de edades de los pacientes incluidos fue de  $62 \pm 14.5$  años, de ellos 8 fueron mujeres (28.6%) y 20 hombres (71.4%). Siete (25%) de los pacientes incluidos tenían antecedente de algún familiar directo con cáncer de colon y 10 pacientes (35.7%) tenían antecedente laboral de contacto con hidrocarburos. Se encontró que dieciocho pacientes (64.3%) tenían una dieta baja en fibra y que 13 (46.4%) presentaban datos de TFD al momento del diagnóstico. De sus hábitos se encontró que 14 pacientes (50%) consumían tabaco y alcohol, 2 (10.7%) sólo tabaco, 2 (10.7%) sólo alcohol y 8 (28.6%) no consumían ninguno de los dos.

### **Estadio de Dukes**

Al momento del diagnóstico, 8 pacientes (28.6%) se encontraban en estadio A de la clasificación de Dukes, 5 (17.9%) en estadio B y 15 (53.6%) en estadio C. A cinco pacientes se les detectaron metástasis en algún momento de la evolución después del diagnóstico inicial.

Utilizando prueba t para varianzas similares se encontró que entre los pacientes con estadio Dukes B los niveles de ACE inicial eran mas altos que en los pacientes que tenían estadio Dukes A con un valor de  $p < 0.05$ . Asimismo, los niveles de ACE inicial fueron más altos entre los pacientes con Dukes C que entre los pacientes con Dukes B, con un valor de  $p < 0.05$ . La correlación entre los niveles de ACE y el estado de Dukes A, B o C fue significativa, con un valor de  $r = 0.4$  y  $p = 0.028$  al analizarse con la prueba de correlación de Pearson.

Los métodos de diagnóstico que se emplearon se resumen en la siguiente tabla:

Tipo de diagnóstico	Numero de pacientes	Porcentaje global
Clínico	2	7.1%
Colonoscopia	16	57%
Colon por enema	4	14.3%
Tomografía computada	2	7.1%
Rectosigmoidoscopia	3	10.7%

### Actividad tumoral

Al comparar los niveles de ACE con la prueba t, se encontró diferencia significativa entre los niveles de ACE *inicial* entre los pacientes con y sin actividad tumoral, siendo más altos en los primeros, con un valor de  $p < 0.05$ . La media de ACE *postratamiento* entre los pacientes que persistían con datos de AT fué de 9.6 ng/dL y sin AT de 3.1 ng/dL. Por medio de la prueba U de Mann-Whitney se encontró que esta diferencia fué significativa entre estos niveles con un valor de  $p = 0.02$ . La media de ACE *6 meses después del tratamiento* entre los pacientes que presentaban AT fué de 7.8 ng/dL y sin AT de 3.5 ng/dL; aunque estos valores no mostraron diferencia significativa al evaluarlos con prueba t, con valor de  $p 0.13$ .

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de ACE inicial y postratamiento en aquellos pacientes que inicialmente presentaban datos de AT. Sin embargo, al analizar a aquellos pacientes que inicialmente no presentaban AT se encontró que las diferencias entre el ACE inicial y postratamiento tuvo significancia, siendo más altos después del manejo, con un valor de  $p < 0.05$ . Finalmente, los pacientes que presentaban AT tuvieron un riesgo significativo de mostrar niveles elevados de ACE, razón de momios de 5.2 (IC 95% 1.4-18.8)

## **Biopsia**

Utilizando una prueba t para muestras independientes con varianzas similares no se encontró significancia estadística en las diferencias de los niveles de ACE inicial entre aquellos pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma bien diferenciado y moderadamente diferenciado, con valor de  $p > 0.05$ . Sin embargo, utilizando la misma prueba en esta ocasión para varianzas diferentes se encontró que los valores de ACE inicial en los pacientes con diagnóstico de *adenocarcinoma en general* eran mayores que los de pacientes con diagnóstico de *algún otro tipo de cáncer colorrectal*, con medias de ACE de 4.6 ng/dL y 2.28 ng/dL, respectivamente, se mostró una tendencia a la significancia.

El hecho de tener un ACE elevado confiere un RR de 3.7 de tener adenocarcinoma con (IC 95% de 0.5-28.0); mientras que el hecho de presentar un ACE normal se asoció con otro tipo de carcinoma mostrando un riesgo relativo de 0.75 (IC 95% de 0.51-1.08)

## **Metástasis**

La media de ACE entre los pacientes *con metástasis* fué de 12.7 ng/dL contra 3.4 ng/dL para los pacientes *sin metástasis*. Por medio de prueba t para varianzas diferentes se encontró que esta diferencia fué estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.007$ . Además, se encontró una relación en el hecho de que los niveles de las pruebas de función hepática (PFH's) fueran *normales* con la *ausencia* de metástasis con un riesgo relativo de 0.15 (IC 95% de 0.032-0.65).

### **Pruebas de Función Hepática**

Con respecto a su relación con la presencia de un ACE elevado se encontró que el hecho de que las PFH's se detecten elevadas confiere un riesgo relativo de 1.125 (IC 95% de 0.22-5.7) de que el ACE también se encuentre elevado. Aunque este dato no demostró significancia.

### **Tratamiento**

No existieron diferencias significativas entre ACE inicial y postratamiento en aquellos pacientes tratados *sólo con colectomía*, así como tampoco entre aquellos pacientes manejados con *colectomía más radioterapia y/o quimioterapia*.

### **Tabaquismo**

Se encontró que los valores de ACE eran significativamente más altos entre aquellos pacientes con *tabaquismo positivo* que entre los que no fumaban con un valor de  $p < 0.05$ .

### **Edad**

De acuerdo a las observaciones, se hipotetizó que los valores de ACE eran mayores entre los pacientes cuyas edades eran menores o iguales a 60 años; sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### **Antecedente Familiar de Ca de Colon**

Cuando se analizó el antecedente familiar de cáncer de colon se encontró el tenerlo confiere un riesgo relativo de 1.6 (IC 95% de 0.24-11.1), aunque con prueba exacta de Fisher este riesgo no mostró significancia.

## Dieta

Se encontró una relación entre los pacientes que tenían dieta baja en fibra y la presentación de adenocarcinoma con un riesgo relativo de 0.95 (IC 95% de 0.49-1.82), aunque análisis posteriores mostraron que esta relación no tenía significancia y debe señalarse que este dato es mas bien blando al no haber sido realizado un cuestionario que evaluara de manera consistente la ingestión de fibra.

## Punto de Corte Apropriado para esta Población

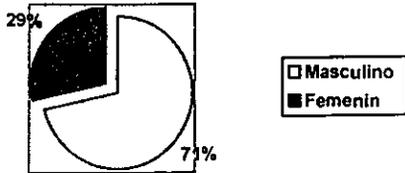
Se ensayó con varios puntos de corte hipotéticos para comparar las características de cada uno y así poder identificar el mas adecuado para diagnosticar pacientes con estadio Dukes C donde la prevalencia de este estadio es de 53%.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

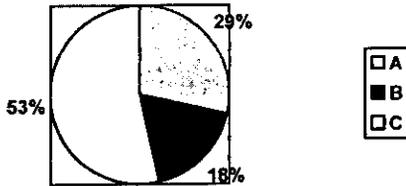
	ACE □3	ACE□4	ACE□5
<b>Sensibilidad</b>	53%	46%	33%
<b>Especificidad</b>	76%	92%	92%
<b>Valor predictivo positivo</b>	72%	87%	83%
<b>Valor predictivo negativo</b>	58%	60%	54%
<b>Rango de falsos negativos</b>	46%	53%	66%
<b>Rango de falsos positivos</b>	23%	7%	7%

## TABLAS Y GRAFICAS

**Gráfica 1:**  
Distribución de pacientes por sexo (n=28)



**Gráfica 2:**  
Distribución de pacientes por estadio de Duker (n=28)



**Gráfica 3:**  
Distribución de pacientes por tipo de biopsia (n=28)



## DISCUSIÓN.

Se encontró una correlación positiva entre un estadio más avanzado de Dukes y mayores niveles de ACE. Estos hallazgos son consistentes con los datos aportados por Pokorny *et al* (4), aunque su mejor asociación fue encontrada, como se discutirá más tarde, sólo en el estadio Dukes C. También se encontró que a medida que la neoplasia se comporta de forma más agresiva, los niveles de ACE son más elevados; este dato se apoya en el hecho de que hubo significancia entre la relación que guarda un ACE elevado con la presencia de metástasis y con los datos de actividad tumoral. Este hallazgo otorga validez interna a la relación que el ACE guarda con el estadio de Dukes, ya que a medida que este se incrementa, la neoplasia se comporta de forma mas agresiva.

Se encontró que unas pruebas de función hepática en niveles normales, pueden predecir la ausencia de metástasis hepáticas; sin embargo, lo contrario, PFH alteradas y daño hepático por cáncer, no fué consistente, pues no se encontró asociación entre alteración de las PFH y mayores niveles de ACE (que si correlacionan con datos de actividad tumoral) o datos clínicos, otorgándole inclusive un riesgo relativo protector (aunque no significativo). Lo anterior podría explicarse con el hecho de que el ACE es producido en el hígado y al haber fallas en la función hepática el ACE hipotéticamente se produciría en menor cantidad.

Se hipotetizó que los adenocarcinomas bien diferenciados tendrían mayores niveles de ACE que los moderadamente diferenciados, sin embargo, aunque los datos crudos así parezcan, al analizarse no se encontró significancia. Este hallazgo podría estar en relación con el hecho que el ACE se deja de expresar a medida que se pierde diferenciación histológica. Desafortunadamente esto no se pudo evaluar con las neoplasias que mostraron poca diferenciación ya que el número

era muy pequeño. Se encontró una fuerte relación entre los niveles de ACE mas elevados con la presencia de adenocarcinomas comparado con otros tipos de neoplasias.

Se pensó que los niveles de ACE deberían de disminuir después del manejo terapéutico inicial, pero no fué así. Cuando se estudiaron los pacientes dividiéndolos en los manejados con cirugía y cirugía más quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, cuando se estudiaron por separado a los que tenían y no tenían datos de actividad tumoral se encontró que entre los pacientes que no tenían actividad tumoral, los niveles de ACE fueron significativamente menores después del manejo inicial; sin embargo, esto no fué significativo entre los pacientes que se presentaron inicialmente con datos de actividad tumoral. Posteriormente se valoró a aquellos pacientes que presentaron inicialmente datos de AT y se encontró que existió una gran incidencia de pacientes con metástasis y de pacientes que 6 meses después del manejo permanecían con ACE elevado. Y a los pacientes sin AT se determinó que tenían un estadio de Dukes A o B. Como se mencionó antes el ACE ya ha sido valorado como indicador pronóstico postoperatorio y en estos estudios se ha demostrado que la persistencia de un ACE elevado 6 semanas después del tratamiento puede indicar resección quirúrgica incompleta o presencia de enfermedad metastásica.

Similar a lo referido en la literatura, se encontró que los niveles de ACE son mas elevados entre aquellos pacientes fumadores que entre los no fumadores.

En este estudio no se observaron diferencias de ACE relacionadas con la edad, sexo o tipo de dieta.

Sin embargo, el tener un antecedente familiar de cáncer de colon podría proveer un riesgo alto de desarrollar un adenocarcinoma de colon.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. De Tomas J, Carretero, Alvarez E. *Et al.* Serum CA 19-9 and CEA: are they useful as early gallbladder cancer markers?. *Br J Surg* 1998; 85:77
2. Morales-Gutierrez C, Vegh Irene, Carolina F., *et al.* Survival of Patients with Colorectal Carcinoma, Possible Prognostic Value of Tissular Carbohydrate Antigen 19-9 Determination. *Cancer* 1999; 86(9): 1675-1681.
3. Gebauer G., Muller-Ruchholtz W. Tumor Marker Concentrations in normal and malignant tissues of colorectal cancer patients and their prognostic relevance. *Anticancer Res* 1997; 17(4A):2731-4
4. Pokorny Richard M., Hunt Louise E., Galandiuk Susan. What's new with tumor markers for colorectal cancer?. *Dig Surg* 2000; 17:209-215
5. Andriulli A., Gindro T, Piantino P, *et al.* Prosective evaluation of the diagnostic efficacy of CA 19-9 assay as a marker of gastrointestinal tissues. *Digestion* 1986; 33(1):26-33
6. Ritts RE Jr., Del Villano BC, Go VL, *et al.* Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984 15; 33(3): 339-45
7. Bast Robert C., Bates Susan, Bredt Allen B. Clinical Practice Guidelines for the Use of the Tumor Markers in Breast Cancer and Colorectal cancer. *JcClinOncol.* 1996 10;14: 2843-2877
8. Moertel Charles G. Drug therapy: Chemotherapy for Colorectal Cancer. *NEngJMed* 1994, 330: 1136-1142
9. Lindblom Annika. Improved Tumor staging in Colorectal cancer. *NengJMed* 1998, 339: 264-265

10. Skarloff Robert B. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1997 14: 2843-2877
11. Torribara Neil W., Sleisenger Marvin H. Screening for colorrectal cancer. *NEngJMed* 1995, 332(13):861-867
12. DeVita Vincent T., Helman Samuel, Roseberd Steven; **CANCER, Principles and Practice of Oncology**, 5a Edición, Edit. Raven Lippincott.