



Universidad Nacional Autónoma de México



TITULO

**ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO; MARCADOR TUMORAL
INDICADOR DE METASTASIS HEPATICAS EN CANCER DE
COLON**

Tesis para obtener el Titulo de Cirugia General.

Presenta

Dr. RAMIRO MARIN VALDOVINOS

Asesor:

DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ

México, D. F. Diciembre de 2009





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.



Universidad Nacional Autónoma de México



**ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO; MARCADOR TUMORAL
INDICADOR DE METASTASIS HEPATICAS EN CANCER DE
COLON**

Tesis para obtener el Titulo de Cirugia General.

Presenta

Dr. RAMIRO MARIN VALDOVINOS

Asesor:

DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ

México, D. F. Diciembre de 2009



--

Lista de Firmas.

Dra. J. Francisco González Martínez.
Jefe de Enseñanza del Hospital General de México

Dr. Cesar Athie Gutierrez.
Jefe de servicio de Cirugía General del Hospital General de México

Dr. Billy Jiménez Bobadilla
Servicio de Coloproctología. Hospital General de México.

Dr. Ramiro Marín Valdovinos
Autor de tesis.

“El mejor cirujano no es quien domina con mucha habilidad las técnicas quirúrgicas, sino aquel que entiende mejor a su paciente y aplica la técnica adecuada para mejorar la calidad de vida del mismo”.

Dr. Wolf (2008)

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco infinitamente a dios, que me permitió la osadía de culminar una meta mas en la vida con optimismo y entrega a una especialidad que siempre considerare única y determinante en el diagnostico y tratamiento de los pacientes.

Agradezco la paciencia, el cariño y amor incondicional de mi familia; principalmente de mi esposa Julisa Cadenas Benítez, mis amados hijos Andrea y Ramiro Marín Cadenas, quienes en momentos de debilidad con su cariño me inyectaron entereza y fortaleza, mi madre la Señora Etelvina Valdovinos Román y mi hermano Jesús Marín Valdovinos, con quienes siempre contare incondicionalmente.

Agradezco la capacidad de enseñanza, dedicación, consejos y exhortos de todos los doctores que fungieron como maestros y consejeros, todos ellos determinantes en mi formación como cirujano general de lo cual siempre les estaré eternamente agradecido esperando haber llenado las expectativas que pudieron haber tenido de mi, ofertándoles una disculpa si en algún momento les falte.

Dr. Cesar Ahtíe Gutiérrez, Dr. Oscar Chapa A; Dr. Erich O. P. Basurto K; Dr. Mauricio Hurtado, Dr. José L. Alcudia, Dr. Miguel A. De la Rosa, Dr. Abel Jalife, Dr. Noé Gracida, Dr. Javier Pérez P. Dr. Vicente González, Dr. José L. Zarraga, Dr. Antonio Moreno, Dr. Carlos Mosqueira M; y a todos aquellos que de manera directa o indirecta aportaron elementos clave en mi especialización, por lo cual siempre los recordare.

Agradezco la colaboración de todos los compañeros que estuvieron durante mis cuatro años de formación, a quienes contribuyeron estrechamente a la realización de mi trabajo y preparación, sobre todo a los residentes de generaciones posteriores que formaron verdaderos equipos de trabajo bajo mi tutela, muy especialmente a la Dra. Andrea Zepeda, en quien veo reflejados parte de mis conocimientos.

Un profundo agradecimiento a todos los pacientes que fueron tratados en el Hospital General de México durante mi estancia en los diversos servicios, ya que cada uno de ellos formaron al especialista en cirugía general.

GRACIAS.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
JUSTIFICACIÓN	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
OBJETIVOS	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
HIPOTESIS	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
METODOLOGÍA	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
ÉTICA	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
RESULTADOS	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
DISCUSIÓN	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
CONCLUSIONES.	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
LIMITANTES Y RECOMENDACIONES	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
BIBLIOGRAFÍA	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.
ANEXOS	¡ERROR!MARCADOR NO DEFINIDO.

Resumen

Introducción: El antígeno carcinoembrionario (ACE), es una glucoproteína de 200,000 Daltons, descrita en 1965 por Gold y Freeman, el cual se encuentra con cifras elevadas en la circulación fetal debido a que se produce de manera normal en tejido intestinal y disminuyen sus valores paulatinamente hasta un promedio de 2.5 ng/dl a 5.0 ng/dl; cifras consideradas normales en personas adultas sanas. Es considerado como un marcador tumoral en la investigación y estudio de tumores del tracto digestivo principalmente de colon y recto aunque con baja especificidad la cual oscila entre 25 %, pero que ante presencia de metástasis a distancia principalmente hepáticas puede elevarse su especificidad hasta 70 %. Sin embargo su importancia clínica radica principalmente en la evaluación y evolución postquirúrgica para detectar presencia o reactivación de la enfermedad; tanto loco regional como metastásica, afectando principalmente hígado.

Objetivo: Correlacionar los niveles séricos del ACE con la presencia de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer de colon.

Hipótesis: Los pacientes con afectación de cáncer de colon y presencia de metástasis hepáticas, presentan elevación considerable de niveles séricos de ACE.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, revisando un número de 40 expedientes de pacientes con diagnóstico ya establecido de cáncer de colon; tratados en los servicios de coloproctología y cirugía general del Hospital General de México OD; detectados y tratados en el periodo de Octubre de 2002 a Marzo de 2006 correlacionando los niveles séricos de ACE con presencia o no de metástasis hepáticas. Se verificó en todos los expedientes que los pacientes contaran con determinación de ACE preoperatorio y postoperatorio así como reportes escritos de estudios de imagen (ultrasonido ó tomografía computarizada) que demostraran presencia de lesiones hepáticas compatibles con metástasis; los cuales se corroboraron mediante toma de biopsia y estudio histopatológico de las piezas postquirúrgicas.

Resultados: Se realizó un análisis descriptivo y analítico con el programa estadístico SPSS v18, sobre la base de datos de los 40 expedientes que reunieron los criterios del estudio, en donde se observó una correlación débil de disminución de los niveles de ACE ante presencia de metástasis hepáticas evidentes preoperatorias ($p= 0.04$); pero fue posible determinar una magnitud importante entre la presencia de valores altos de ACE (10 o más) y la presentación de metástasis hepáticas postoperatorias, obteniendo un riesgo de 45 con intervalos de de 4.8-146, con $p= 0.000$.

Conclusiones: Aunque el ACE preoperatorio no es considerado un estudio esencial en el protocolo de investigación del cáncer de colon, después de haber realizado la revisión de expedientes de pacientes tratados en el Hospital General de México y observado que en todos los pacientes con determinaciones elevadas de ACE preoperatorio, presentaron cáncer de colon en la mayoría, evidenciando metástasis hepáticas en aquellos que presentaron las cifras preoperatorias mayores.

Consideramos que se debe continuar solicitando dicha prueba a todo paciente que se sospeche el diagnóstico de neoplasia de colon ya que además de ser accesible económicamente y fácil de realizar, encontrar cifras elevadas en el reporte incrementa el interés de estudio del paciente para descartar o protocolizar tratamiento subsecuente y de esta manera no pasar por alto la posibilidad de metástasis hepáticas.

Palabras clave: Cáncer de colon, antígeno carcinoembrionario (ACE), metástasis hepáticas, colonoscopia, rectosigmoidoscopia flexible, tomografía computarizada.

Antecedentes

El cáncer de colon y recto constituye más del 15 % de todas las enfermedades malignas en Estados Unidos de Norteamérica y Europa (1) siendo uno de los padecimientos oncológicos más frecuentes en el mundo, no dermatológicos, con una incidencia de 1,000,000 de casos nuevos por año y relacionado a 400,000 muertes anuales, a pesar que en las últimas dos décadas se observó una pequeña disminución en su incidencia, ocupa en Europa y en el occidente la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón en el hombre y el cáncer de mama en la mujer. En Estados Unidos de Norte América afecta aproximadamente a 140,000 personas y se relaciona con 50,000 muertes anuales siendo la tercera causa más frecuente de cáncer y se encuentra ocupando la segunda causa de muerte por cáncer (1,2); con un riesgo acumulativo durante la vida de 6 % de desarrollo de cáncer en hombres y mujeres (3).

De acuerdo a los estudios estadísticos para el año 2009 se espera una prevalencia de 149,000 con una mortalidad aproximada de 50,000. (3)

La incidencia es muy variable de un país a otro e incluso dentro del mismo país de un área a otra. En China debido a los cambios en el estilo de vida, se ha notado un incremento anual de 4.2 % en la aparición de este padecimiento (2).

En nuestro país debido a que los reportes estadísticos no tienen todavía controles adecuados; no es posible citar una cifra exacta de prevalencia-incidencia de la enfermedad; sin embargo se estima que es la segunda causa de cáncer del tracto digestivo ocupando el primer lugar el cáncer de estómago, es la décima causa de tumores malignos a nivel nacional y tiene una incidencia en pacientes menores de 40 años de 2.36 por 100,000 y de 82.93 en mayores de 40 años, de

acuerdo a reportes de los Hospitales General de México OD y Juárez de México (4,5).

Debido a la importante prevalencia-incidencia de esta enfermedad, se han estandarizado protocolos de detección temprana (screening) de dicha patología, con la finalidad de diagnosticar en estadios tempranos el padecimiento para brindar un tratamiento oportuno con principios curativos; aunque esto en muchos casos todavía no es posible y esto se ve reflejado en el incremento de muertes reportadas en las estadísticas de muchos países.

De acuerdo a las guías clínicas establecidas por las principales instituciones que estudian dicha patología (AJCC y JUICC) el estándar de oro para la detección de las neoplasias malignas que afectan el colon es la colonoscopia flexible, con toma de biopsia, lo cual le da una sensibilidad estimada del 85 al 95 %; seguido de la tomografía simple y contrastada toracoabdominal, con una sensibilidad estimada en 90 %, ya que mediante estos estudios además de realizar el diagnóstico se realiza la estadificación preoperatoria de la enfermedad para establecer la modalidad del tratamiento (5).

La estadificación actual del cáncer de colon se realiza de acuerdo a la clasificación propuesta por la AJCC/UICC por sus siglas en inglés: American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano del Cáncer) y UICC Unión Internacional Contra el Cáncer (International Union Against Cancer), la cual es utilizada internacionalmente para fines prácticos y mediante la cual se norma la conducta terapéutica.

Clasificación TNM de la AJCC/UICC

ETAPIFICACION					
Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	-	D

Ganglios linfáticos Regionales (N)	
N`X	Ganglios linfáticos no evidentes
N0	Ausencia de afectación de ganglios linfáticos
N1	Afectación de 1 a 3 Ganglios linfáticos regionales
N2	Afectación de 4 a mas ganglios linfáticos regionales

Metástasis	
MX	Metástasis no evidente
M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis evidente

ETAPIFICACION					
Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	-	D

En muchos países incluido el nuestro a la mayoría de los pacientes que acuden a los servicios médicos; todavía se les sigue solicitando como método de detección temprana del padecimiento la realización de la prueba de guayaco para detección de sangre oculta en heces, la cual es una prueba cromatográfica visual de fácil evaluación y de costo accesible para la población, que consiste en la reacción de la hematina de la hemoglobina con el guayaco, sin embargo la sensibilidad de esta prueba es de aproximadamente el 50 al 60 %, debido a que dicha prueba requiere de cierta preparación dietética al menos tres días previas a su realización para evitar que se reporten falsos positivos como sucede con ingesta previa de carnes rojas frescas, por lo que muchos pacientes no son diagnosticados mediante esta prueba en fases tempranas además que actualmente se encuentra en desuso, debido a que surgió el FIT por sus siglas en ingles Fecal Inmunochemical Test (prueba inmunohistoquímica fecal), la cual es específica para detectar el grupo hem humano de los glóbulos rojos y tiene sensibilidad y especificidad del 75 al 80 % y no requiere de restricciones dietéticas previas a su realización, sin embargo en muchos centros no se realiza todavía el estudio.

Una prueba de laboratorio que se realiza en el protocolo de estudio de pacientes con cáncer de colon es el antígeno carcinoembrionario (ACE). Sin embargo pesar de que es bien conocido y ampliamente utilizada la determinación de niveles séricos de ACE en el estudio del cáncer de colon (CC) como marcador tumoral; no se han considerado determinantes las cifras detectadas de este para la estadificación de la enfermedad en los pacientes con afectación de CC, pese a que se puedan encontrar con cifras elevadas de este (20).

El antígeno ACE es una proteína que pertenece a un grupo de 36 diferentes pero relacionadas glucoproteínas con un peso de 180,000 a 200,000 Daltons, conformada en un 50 a 75 % por carbohidratos y el resto de su composición dada por proteínas (14). Pertenece a una familia supergenica de inmunoglobulinas con una vida media de 7 días en promedio habiendo reportes de 4 a 88 días; descrito como marcador tumoral por Gold y Freedman en 1965 (6,8); la cual fue descubierta en suero de tejido intestinal embrionario y en tumores intestinales, principalmente de colon y estomago, por lo que fue denominado antígeno carcinoembrionario (ACE); esta formado por 29 genes y se encuentra localizado en el cromosoma 19q13.2; se divide en 3 subgrupos: el subgrupo del ACE con 7 genes, la glicoproteína específica del embarazo β -1 (GEE) con 11 genes y un tercer grupo de 11 genes (11,14). Se ha determinado que se produce en cantidades elevadas ante presencia de tumores de colon de alto grado de diferenciación y en menor cantidad en los menos diferenciados sin dejar de ser considerable la cifra, sobre todo cuando ya hay enfermedad a distancia o afectación locoregional de órganos vecinos por lo que se le ha implicado incluso en el desarrollo de metástasis hepáticas como precursor de estas por estimulación directa en los hepatocitos, mediante la producción de una proteína fijadora de ACE de 80 KD, que fija y aclara el ACE de la circulación, estimulando directamente las células de Kupffer para la producción de citocinas, incrementando la capacidad de siembra de células tumorales con baja capacidad de metástasis, para el desarrollo de las mismas (6,7).

A saber los valores de antígeno carcinoembrionario considerados como rangos normales oscilan entre 2.5 y 5.0 ng/ml. Sin embargo se ha determinado la elevación de dicha glucoproteína en la mayoría de los pacientes con hábito tabáquico hasta por encima de valores de 10 ng/ml (11,20).

Es considerado como un marcador tumoral y es ampliamente utilizado en el estudio de varios padecimientos tumorales, principalmente en patología maligna de colon pero principalmente para detectar recidiva de la enfermedad local ó presencia de metástasis, (8). Aproximadamente el 65 % de todos los pacientes con enfermedad maligna del colon presentan elevaciones de ACE, aunque se sabe que tiene una baja especificidad que puede del 36 %, con especificidad del 87 % en estadios tempranos de acuerdo a la clasificación TNM I-II / Dukes A y B de acuerdo a las observaciones de Fletcher (11); esta baja especificidad se atribuye a que también se encuentra con valores elevados en el suero de pacientes con patología colonica benigna cronica agudizada, así como en pacientes fumadores crónicos y en aquellos pacientes con afectación benigna del hígado como cirrosis alcohólica y en pacientes con patología maligna de otros órganos, como cáncer gástrico, de intestino delgado y de mama; aunque dicha elevación no llega a ser tan importante como en la observada en pacientes con cáncer de colon. Sin embargo su sensibilidad se encuentra hasta en un 65 %, sobre todo en pacientes con afectación de cáncer colorectal y metástasis principalmente hepaticas (estadios III y IV TNM ó C y D de la clasificación de Dukes) (14).

En las ultimas dos décadas varios investigadores han mostrado interés en determinar la importancia de la elevación del antígeno carcinoembrionario en patología colonica maligna, además de precisar su vía metabólica y el papel que juega en el desarrollo de metástasis hepáticas ya que es el órgano en donde se metaboliza y aclara la sustancia y por ende el que presenta mayor predisposición para desarrollar metástasis (9). Es ya conocido que aproximadamente un 50 % de pacientes con diagnostico de cáncer de colon desarrollara metástasis hepáticas, que el 25 % de estos serán candidatos para resección y que de estos 25 %

tendrán índices de supervivencia de 5 años (13).

En la década de los 90's se realizaron múltiples estudios experimentales utilizando ratones a los que se les administro por vía intravenosa antígeno carcinoembrionario soluble humano proveniente del suero de pacientes con cáncer de colon, con la finalidad de comprobar que dicha sustancia promovía el desarrollo de metástasis en el hígado y se observo que la captación del mismo en el hígado se lleva a cabo principalmente por las células de Kupffer y del endotelio, sin que se evidenciara fijación directamente en los hepatocitos del mismo, así mismo se observo un aumento de la capacidad de líneas celulares de cáncer de colon con baja capacidad de desarrollar metastasis, para desarrollar metástasis al incrementar los niveles séricos de ACE mediante la administración vía intravenosa o vía intraesplenica; así mismo se observo que posterior al incremento de los niveles séricos de ACE se produce en las células de Kupffer una proteína fijadora de ACE de 80 kDa cuya función es fijar y aclarar el ACE de la circulación(9,6). Así mismo se determinaron elevaciones séricas de interleucinas (IL1; IL6 y TNF), observando incremento de la adhesión a las células endoteliales hepáticas lo que incrementa retención de ACE en el hígado condicionando el desarrollo de metástasis en el hígado (7).

Posteriormente en otro estudio se observo la presencia de una proteína denominada E-caderina que actúa como anticuerpo contra (ACE), la cual inhibe el desarrollo de las metástasis, por lo que se realizaron pruebas experimentales con la finalidad de utilizar dicho anticuerpo para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon, el cual ya a sido utilizado incluso en humanos observando prolongación del tiempo de recidiva de la enfermedad (21).

Sin embargo por lo comentado previamente en los últimos años se le a dado el uso al ACE como marcador para vigilar la evolución de pacientes tratados de cáncer de colon posterior a someterlos a resección de las lesiones tanto primarias como a resecciones hepáticas ya sea quirúrgicas como por ablación por

radiofrecuencia, método que a ganado aceptación en centros dedicados a tratamiento de metástasis hepáticas, ya que se a demostrado que las determinaciones seriadas de dicho marcador muestran valor predictivo de recidiva y cifras muy elevadas de ACE presentan peor pronostico. (8,12,15,16,17,18,19).

Es bien sabido que el cáncer de colon es una enfermedad hasta cierto punto curable cuando se diagnostica en fases tempranas y de fácil control, con índices de sobrevida a 3 años superiores al 90 %; pero cuando es detectado en fases avanzadas es decir cuando se determina la existencia de enfermedad metastásica con afectación de hígado y con menos frecuencia pulmón; los resultados obtenidos mediante cualquier régimen terapéutico tiene resultados poco favorables, con tiempos cortos de sobrevida menores del 30 % a 3 años y mala calidad de vida en el paciente, por lo que es necesario reconsiderar la importancia que representaría detectar valores elevados del (ACE) preoperatorio para normar modalidades terapéuticas que cambien el curso en la progresión de la enfermedad y de esta manera los paciente puedan mejorar su pronostico de sobrevida.

Justificación

Debido a que el antígeno carcinoembrionario (ACE) es una sustancia que se eleva de manera considerable en el suero de pacientes con adenocarcinoma de colon principalmente en los bien diferenciados y su metabolismo y aclaración principalmente se lleva a cabo en el hígado y por ende es el órgano que con mayor frecuencia se ve afectado por metástasis de células de cáncer colon, se realizó la revisión retrospectiva de expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon tratados en el servicio de coloproctología del Hospital General de México para determinar la correlación existente entre los niveles elevados de ACE sérico y la prevalencia de enfermedad a distancia imagenológicamente demostrable, principalmente desarrollo de metástasis hepáticas, para que en base a esto se considere la utilización de quimioterapia o radioterapia previo a la resección del tumor con fines curativos (tratamiento neo-adyuvante).

Objetivo

Revisar las determinaciones de los niveles Séricos de antígeno carcinoembrionario en los pacientes con diagnostico de cáncer de colon, correlacionar dichos niveles de ACE con la presencia de metástasis hepáticas para evaluar el tipo de tratamiento adecuado.

Hipótesis

Los pacientes con afectación de cáncer de colon y presencia de metástasis hepáticas, presentan elevación considerable de niveles séricos de antígeno carcinoembrionario.

Metodología

Diseño del estudio:

Es un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

Universo del estudio:

Se estudiaron los expedientes de 40 pacientes atendidos en el servicio de coloproctología, del Hospital General de Mexico, durante el periodo de octubre del 2002 a marzo del 2006; con diagnostico de cáncer de colon, en los que se reviso la realización previo a tratamiento de la concentración de ACE sérico, se revisaron reportes de estudios tomográficos correlacionando los niveles de ACE y la presencia o no de metástasis hepáticas; así como el tipo de tratamiento inicial y tiempo en que desarrollaron metástasis hepáticas.

Variables:

Independientes:

Tipo histológico del adenocarcinoma de colon.

Laboratorios en los cuales se determinó la concentración sérica del antígeno carcinoembrionario.

La capacidad del radiólogo para interpretar los estudios de imagen.

Dependientes:

Reportes de las determinaciones de antígeno carcinoembrionario.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes diagnosticados con cáncer de colon en el servicio de coloproctología del Hospital General de México, durante el periodo de octubre del 2002 a marzo del 2006.
- Paciente con diagnóstico de cáncer de colon referidos de otros hospitales sin tratamiento previo.
- Pacientes con expediente completo.
- Pacientes sin antecedentes de otro tipo de tumores malignos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados fuera del periodo de estudio.
- Pacientes con diagnóstico realizado y tratamiento previo en otras unidades hospitalarias
- Pacientes que abandonaron el protocolo de estudio.
- Pacientes con reportes falsos positivos de cáncer de colon.

Procedimiento:

Se solicito la autorización del Jefe de servicio de cirugía general así como del jefe de servicio de la unidad de coloproctología para llevar a cabo la revisión de los expedientes de pacientes con diagnostico de cáncer de colon del servicio de coloproctología en el periodo comprendido de octubre del 2002 a marzo de 2006 verificando los reportes de determinaciones séricas de antígeno carcinoembrionario, así como los reportes de estudios de imagen (tomografía computarizada simple y contrastada toracoabdominal o ultrasonografía de hígado y vías biliares) que sugirieran la presencia de enfermedad a distancia; corroborando el diagnostico de cáncer de colon por estudio histopatologico tanto de biopsias por colonoscopia como en el estudio final posterior a cirugía .

Resultados

Se realizó una revisión de 143 expedientes de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 40 casos. Los casos encontrados fueron de los servicios de Cirugía General y Coloproctología.

De la revisión de los expedientes se encontraron 40 pacientes, de los cuales un 52.5% de éstos fueron masculinos y un 47.5% fueron mujeres.

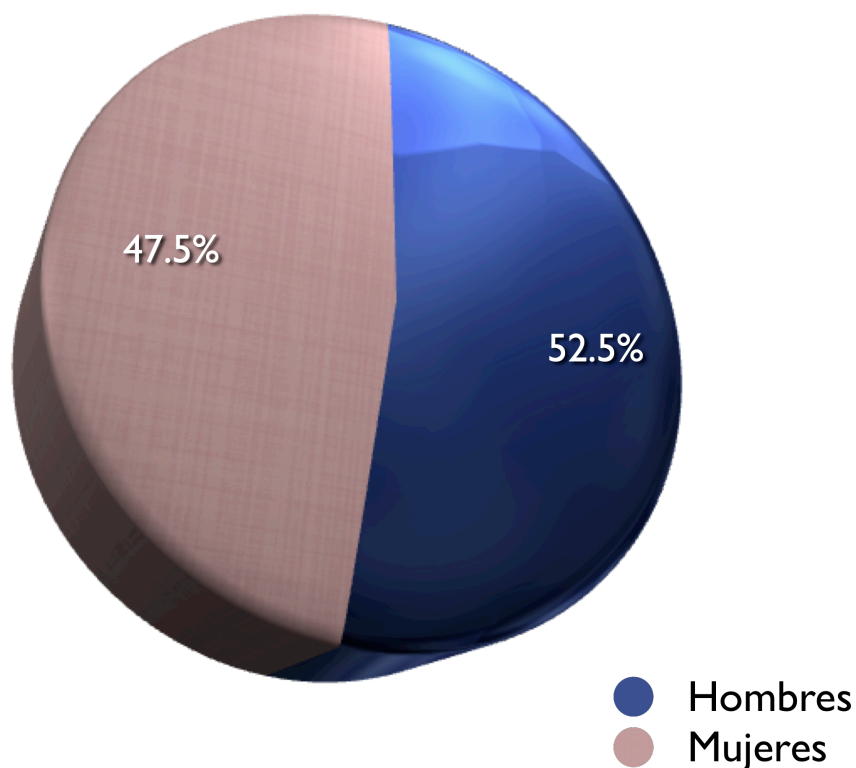


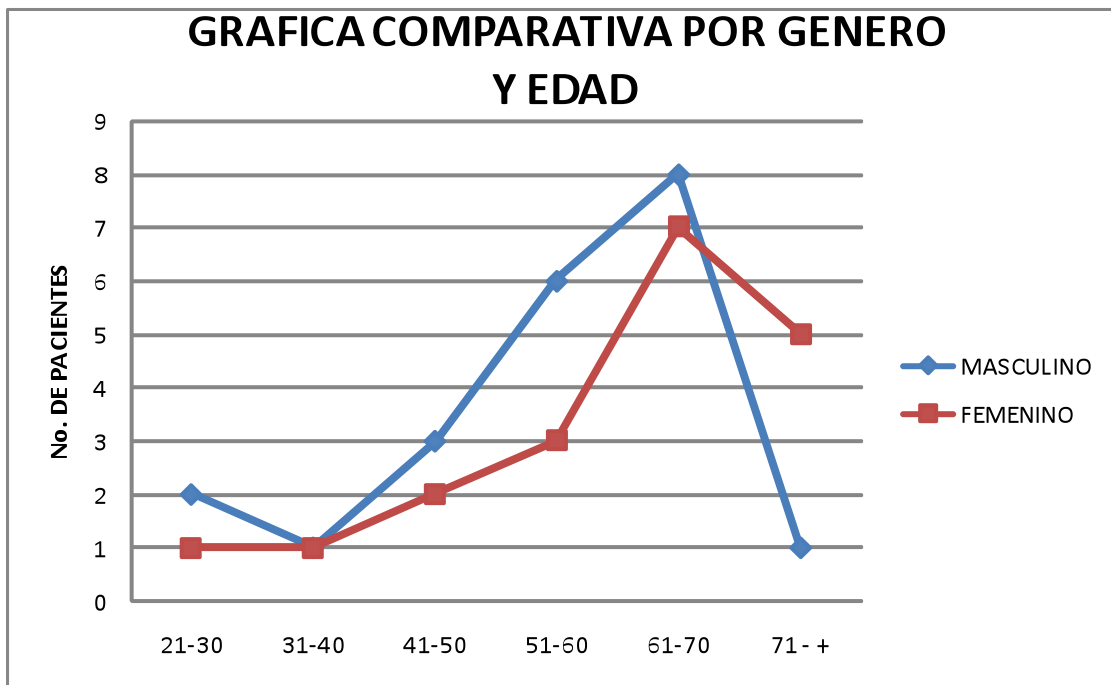
Gráfico # 1. Porcentaje de hombres y mujeres de los pacientes estudiados

Respecto de la edad de los pacientes, la edad más frecuente (moda) fue de 62

años con una media de 55.33 ± 15.70 y un rango que oscilo entre los 21 y los 78 años de edad gráfico, siendo el grupo de edad donde mayor cantidad de casos se encontraron el comprendido entre los 60 a 69 años. Cuadro No.1.

Cuadro No.1 Distribución de edad de los pacientes enviados al los servicio de Cirugía general y Coloproctología.

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
20 a 29 años	4	10
30 a 39 años	2	5
40 a 49 años	8	20
50 a 59 años	6	15
60 a 69 años	14	35
70 años y más	6	15
Total	40	100



De acuerdo al tipo de cirugía realizada a los pacientes la hemicolectomía derecha,

seguida de la hemicolectomía Izquierda y la sigmoidectomía fueron los dos procedimientos con mayor frecuencia como se puede observar en el cuadro No.2.

Cuadro No.2 Tipo de intervención de los pacientes estudiados.

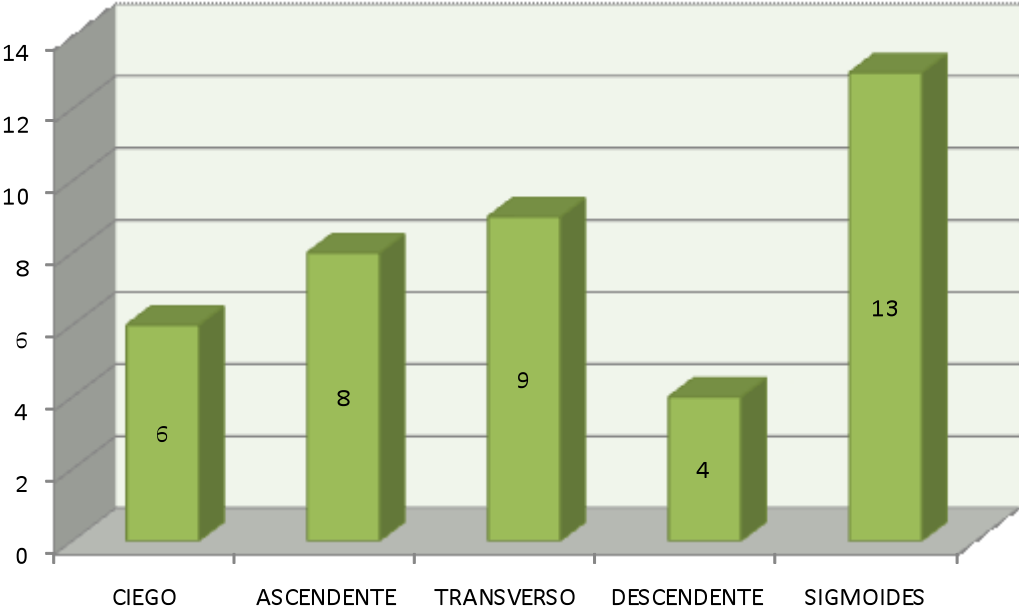
Tipo de cirugía	Frecuencia	Porcentaje
Hemicolectomía Derecha	13	32.5
Hemicolectomía Izquierda	8	20
Sigmoidectomía	7	17.5
Colectomía Subtotal	2	5
Ileotrasversal anastomosis	2	5
Otras	8	20
Total	40	100

La localización del tumor en los pacientes estudiados se ubicó principalmente en el Sigmoides con un 32.5%, seguido de el colon trasverso con un 22.5% y el Colon ascendente con un 20% cuadro No.3.

Cuadro No.3 Localización del tumor en los pacientes estudiados.

Localización en colon	Frecuencia	Porcentaje
Sigmoides	13	32.5
Trasverso	9	22.5
Ascendente	8	20
Ciego	6	15
Descendente	4	10
Total	40	100

FRECUENCIA DE PRESENTACION DE LESIONES



Respecto al tipo de adyuvancia que recibieron los pacientes, la quimioterapia fue realizada en el 27.5% de los casos y un 15% de éstos recibió quimioterapia paliativa (cuadro No.4.)

Cuadro No.4 Tipo de Coadyuvancia recibida en los pacientes estudiados.

Tipo de Coadyuvancia	Frecuencia	Porcentaje
Quimioterapia	11	27.5
Quimioterapia paliativa	6	15
No recibió	23	57.5
Total	40	100

De las patologías presentadas por los pacientes el Adenocarcinoma bien diferenciado fue el más frecuente con un 22.5% seguido de el adenocarcinoma moderadamente diferenciado con el 10% (como se observa en el cuadro No.5).

Cuadro No.5 Patología presentada en los pacientes estudiados.

Patología	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma bien diferenciado	9	22.5
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	4	10
Otra	27	67.5
Total	40	100

En cuanto al estadio TNM, 37.5% de los pacientes estaban en E1, 20% en E2A, Seguidos del E4 y E3C con 15%, como se observa en el cuadro No.6.

Cuadro No.6 Estadio TNM en los pacientes estudiados.

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
E1	15	37.5
E2A	8	20
E3C	6	15
E4	6	15
Otros	5	12.5
Total	40	100

En lo que concierne a los factores de riesgo se encontró tabaquismo en un 65% de los pacientes encontrados (gráfico #2).

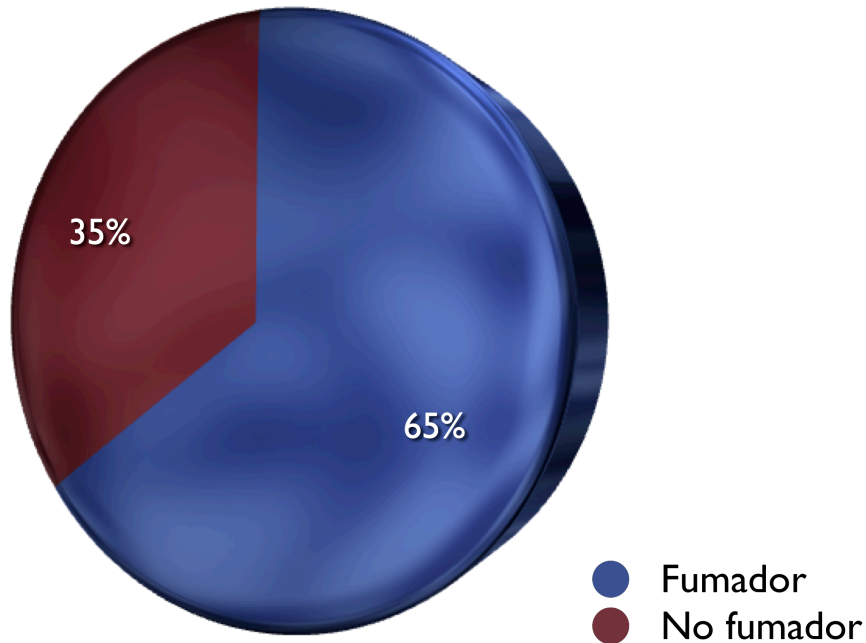
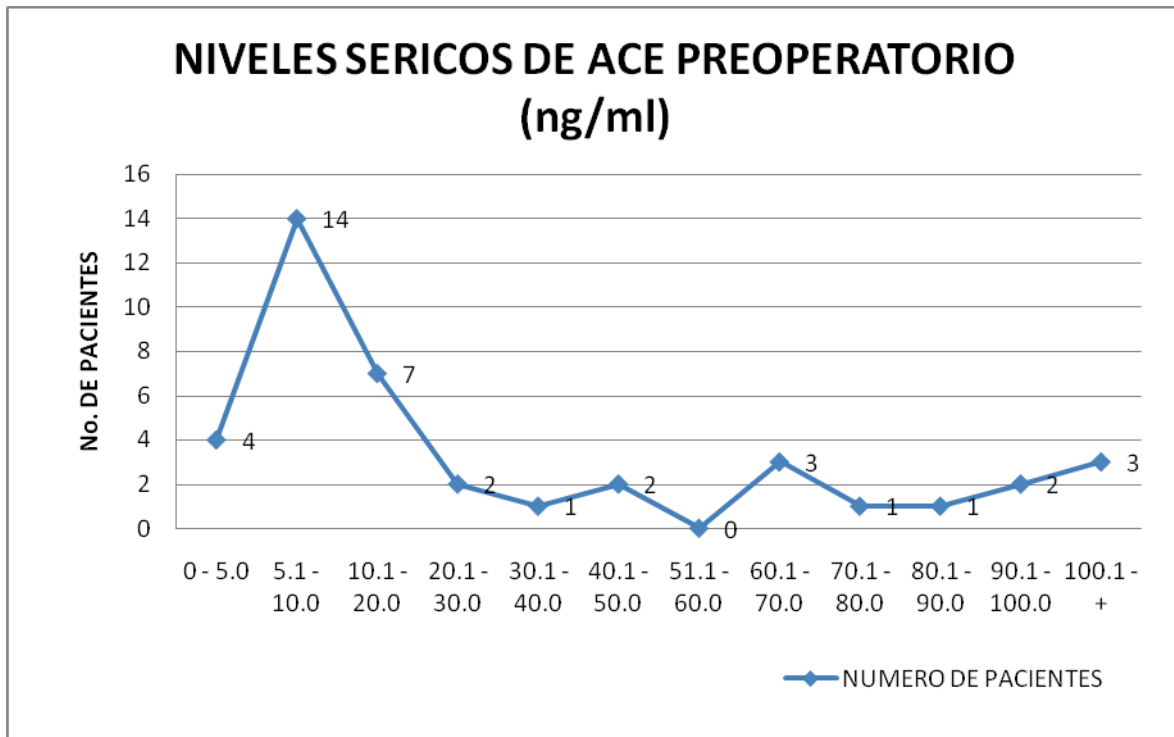
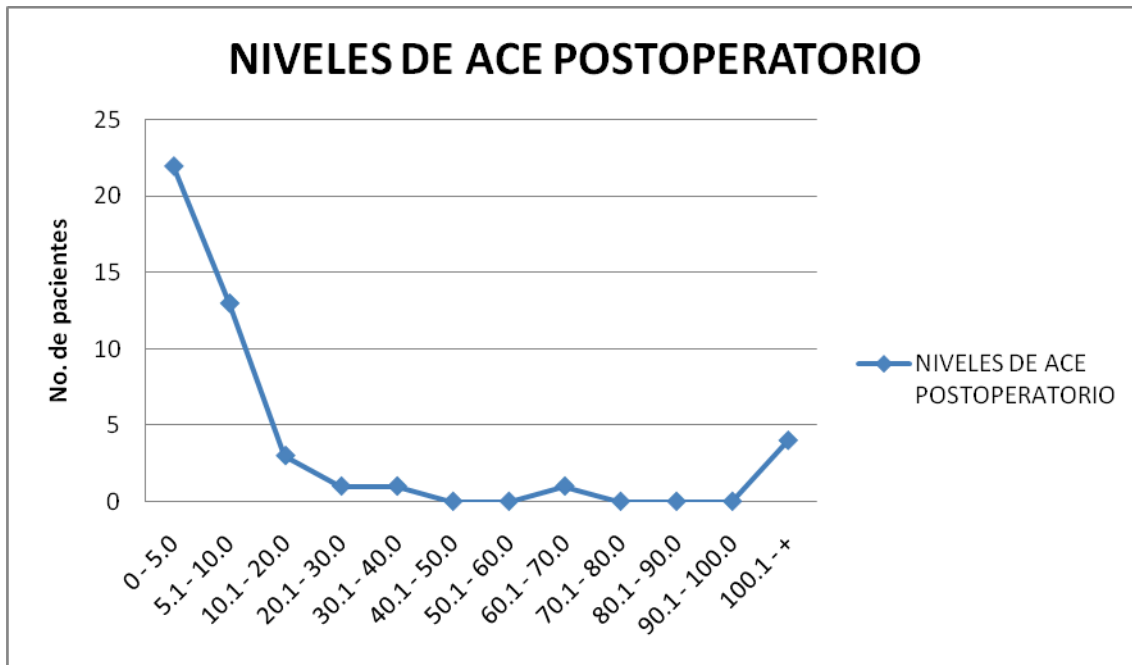


Gráfico # 2. Distribución del tabaquismo en los pacientes estudiados

En lo respectivo a los niveles de Antígeno Carcinoembrionario (ACE), se encontraron niveles medios preoperatorios de 35.36 ng/ml con una desviación de 45.23 ng/ml siendo un paciente con niveles de 187 ng/ml quien presentó los mayores niveles y quien presentó los niveles menores fueron de 2.5 ng/ml.



Los niveles de ACE postoperatorios fueron de en promedio de 17.80 ng/ml con una desviación de 36.08 y un rango que se ubicó entre los 0.2 a 146.5 ng/ml.



Para conocer si existieron diferencias entre los valores de ACE previos y posteriores a la intervención se realizó una prueba para conocer si estas diferencias fueron estadísticamente significativas encontrando que las diferencias encontradas fueron significativas (cuadro No.7).

Cuadro No.7 prueba de hipótesis para ACE pre y post operatorio.

Prueba	Valor calculado	p
Wilcoxon	-3.885	0.000

Para determinar si existió relación entre los valores de ACE elevados (superiores a 10 ng/ml) se realizó una una determinación del riesgo de presentar metastasis en los pacientes, encontrando un riesgo de 45. Como se observa el el cuadro No.8.

Cuadro No.8 Determinación de Riesgo para ACE y presencia de metastasis.

Razón de Momios	Valor de Chi _{MH}	Intervalo al 95%		p
		Inf	Sup	
45	15.15	4.86	416.4	0.000

La supervivencia encontrada en los pacientes a los tres años fue de 60% , independientemente del tipo de cirugía realizada, encontrando una supervivencia promedio de 25.27 meses con limite inferior de 21.05 y limite superior de 29.49 y un error tipico de 2.15 (grafica #3)

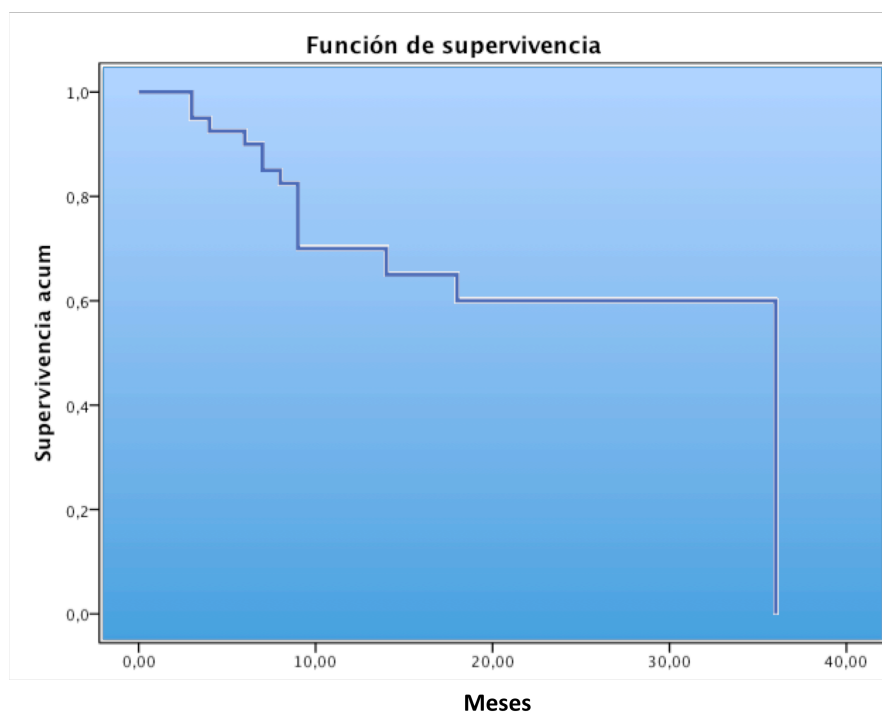


Gráfico # 3. Grafica de supervivencia de Kaplan Maier para los pacientes estudiados a los doce meses.

Discusión

De los expediente consultados fue posible obtener información acerca de pacientes prácticamente fue encontrada la misma proporción de pacientes de cada sexo.

En lo que respecta a la edad esta esta distribuida homogéneamente entre el grupo de pacientes investigados.

Prácticamente todos los pacientes presentaron alguna alteración neoplásica por lo cual fueron referidos a los servicios analizados, lo cual explica en parte los tipos de cirugía realizados.

La localización de la lesión así como es estadio de cada uno de los pacientes es concordante con el tipo de pacientes atendidos.

Los niveles de ACE encontrados en los pacientes previo la intervención son claramente mayores que los encontrados posterior a la intervención lo cual nos orienta a lo acertado del diagnóstico y tratamiento del manejo de éstos pacientes respecto al ACE como un factor de seguimiento de los casos.

Fue posible determinar una magnitud importante entre la presencia de valores altos de ACE (10 ng/ml o más) y la presentación de metástasis obteniendo un riesgo de 45 con intervalos de confianza que no tocaron la unidad y una p menor de 0.05.

En lo que respecta a la supervivencia de los pacientes, presentaron una expectativa a los tres años de seguimiento muy importante (más del 50), por lo que es posible decir con los intervalos de confianza obtenidos para la supervivencia que el manejo de los pacientes fue exitoso.

Conclusiones.

Con los datos aquí obtenidos podemos decir que, los pacientes que presentaron altos niveles de ACE tuvieron mucho mayor riesgo (44 veces más) de presentar metastasis, por lo que es posible rechazar la hipótesis nula.

Limitantes y Recomendaciones

La integración del expediente clínico es la principal limitante ya que muchos de ellos de origen no cuentan con la información indispensable por lo que la recomendación sería integrar correctamente los expedientes clínicos así como dar seguimiento a la supervivencia de los pacientes hasta los 10 años.

Bibliografía

- 1) Torsten Liersch. Et al. (2005). Phase II Trial of Carcinoembryonic Antigen Radioimmunotherapy With ¹³¹I-Labetuzumab After Salvage Resection of Colorectal Metastases in the Liver: Five-Year Safety and efficacy Results. Journal of Clinical Oncology, Vol. 23; No 27. 6763-6770
- 2) M. Li. et al (2008). Comparison of carcinoembryonic antigen prognostic value in serum tumour tissue of patients with colorectal cancer. Colorectal Disease, 11, 276-281
- 3) Jemal, A. Et al. (2009); CA Cancer J Clin; 0: caac. 2006 V 1
- 4) Perez Garcia Roberto. (2007). Rev. Gastroenterol Mex; Vol 72. No. 2 P 109-115
- 5) Nogueira de Rojas Jose Ramon. Et al. (2008). Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento del carcinoma de colon y recto. Rev. Gastroenterol. Mex. Vol 73, No. 2. 114-117
- 6) Jessup JM, Ishii S, Mitzoi T, Edmiston KH and Shoji Y. (1999). Carcinoembryonic antigen facilitates experimental metastasis through a mechanism that does not involve adhesion to liver cells. Clinical and Experimental Metastasis 17. pp 481-488
- 7) Gangopadhyay A, Bajanova O, Kelly TM. And Thomas P. (1996). Carcinoembryonic Antigen Induced Cytokine Expression in Kupifer Cells: Implications for Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. Cancer Research 56. pp 4805-4810.
- 8) Farshad Abir, Suraj Alva, Walter E. Longo, Riccardo Auidiso, Katherine S. Virrigo, Frank E. Johnson. (2006). The postoperative surveillance in patients with colon cancer and rectal cancer. The American Journal of Surgery 192, pp100-108
- 9) Minami S, Furui J and Kanematsu T(2001) Role of Carcinoembryonic

Antigen in the Progression of Colon Cancer Cells That Express Carbohydrate Antigen. *Cancer Research* 61, March 15; pp. 2732-2735

10) Mitchell S. Capell. MD, PhD; Pathophysiology, Clinical Presentation and Management of Colon Cancer. (2008). *Gastroenterol. Clin. Am.*37;1-24

11) Duffy MJ. (2001). Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clinical Chemistry* 47:4. p 624-630.

12) Finlay IG, Meek DR, Gray HW, Duncan JG and McArdle CS. (1982). Incidence and detection of occult hepatic Metastases in colorectal carcinoma. *British Medical Journal* 284: pp 803-805.

13) Liersch T, meller J, Kulle B, et al.(2005). Phase II Trial of Carcinoembryonic Antigen Radioimmunotherapy With 131 I-Labetuzumab After Salvage Resection of Colorectal Metastases in Liver : Five Years Safety and Efficacy Results. *Journal of Clinical Oncology*; 23:27.pp 6763-6770.

14) Tellez-Avila FI, Garcia-Osogobio SM; (2005). El antígeno carcinoembrionario: a propósito de un viejo conocido. *Rev. Inv. Clin.* 57 (6) pp 814-819

15) Takahashi S, Konishi M, Nakagori T, et al. (2006). Short Time to Recurrence After Hepatic Resection Correlates with Poor Prognosis in Colorectal Hepatic Metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 36(6). pp 368-375.

16) Lee WS, Hyeon YS, Kyung CH, et al. (2008). Clinical Outcomes of Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation in Patients With Solitary Colorectal Liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 42: pp945-9949.

17) Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y. (2008). Simplified Staging System for Predicting the Prognosis of Patients With Resectable Liver Metastasis Development and Validation. *Arch Surg.* 142: pp 269-276.

18) Mattheew S, Metcalfe FRCS, Emma J, Mullin MBBS, Guy J, Maddern PhD. (2004) Choice of Surveillance After Hepatectomy for Colorectal Metastasis. *Arch Surg* 139: pp 749-754.

19) Oussoultzoglou E, Rosso E, Fuchshuber P, Stefanescu V. Preoperative, Et

- al. (2004). Carcinoembryonic Antigen Measurement to Predict Curability After Liver Resection for Colorectal Metastases A Prospective study. Arch Surg 139: 749-754.
- 20) Vijayashree Murthy. K.S. Gopinath (2008). Perspectives of tumor markers in gastrointestinal malignancies – an overview. Indian J. Surg. 70:274–280
- 21) Toshiaki Yoshioka, Takashi Masuko, Hitoshi Kotangi, Et al. (1998). Homotypic Adhesion through Carcinoembryonic Antigen Plays a Role in Hepatic Metastasis Development. J.Cancer Res. 89.177-185.

Anexos

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente

Edad

Genero (M) (F)

Tabaquismo (S) (N)

Tumor

Localizacion (ascend) (Transv) (Desc) (Sigm)

Diferenciación (BD) (MD) (I)

T

N

M

Recurrencia (S) (N)

Tiempo

TAC Preop

Mets (S) (N)

Region (Higado) (Pulmon) (Peritoneo) (invasion)

Ganglios (S) (N)

Inv (S) (N)

TAC Postop

Fecha

Mets (S) (N)

Region (Higado) (Pulmon) (Peritoneo) (invasion)

ACE

Fecha

Nivel Preop

Nivel Postor

PATOLOGIA

1. pT _____
2. pN _____
3. ganglios posit _____
4. ganglios totales _____
5. pM _____
6. EC 0 I IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV
7. Margen (NEG) (PROX) (DIST) (RAD)
8. Adyuvancia (NO) (QT/RT) (QT) (QT PALIAT)