

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

“VALOR PREDICTIVO DEL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

PREOPERATORIO EN LA SOBREVIDA A 5 AÑOS EN CÁNCER

COLORRECTAL INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDAD

NEOPLÁSICAS DEL NORTE 2008 - 2012”

AUTORA:

LAURA IRENE CHIROQUE CASTRO

ASESOR:

Dr. HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS

TRUJILLO - PERÚ

2014

MIEMBROS DEL JURADO

Dr. GUZMAN GAVIDIA, RAFAEL

PRESIDENTE

Dra. LOZANO PERALTA, KATHERINE

SECRETARIO

Dra. LUJAN CALVO MARÍA DEL CARMEN

VOCAL

ASESOR:

HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS

DEDICATORIAS

A ti DIOS

Porque eres mi camino, mi luz y mi verdad, por bendecirme cada día, y por darme la fortaleza y el placer de servir que se necesita para seguir esta forma de vida que es la "MEDICINA".

A Mis Padres

José Chiroque, Ulda Castro quienes son mis pilares existenciales, los que me enseñan día a día con el ejemplo que no hay nada imposible, que todo se puede lograr con esfuerzo y dedicación, quienes me inculcaron cuidar del prójimo como a mí mismo, y sobre todo me grabaron en el corazón el amor y gratitud a Cristo.

A Mis Hermanos:

Roxana Paola , Patricia Elizabeth y José Miguel por las palabras de ánimo que nunca faltaron , por la confianza en mí , las atenciones , los regaños, las alegrías, los sueños , y el sentir que siempre estarán allí para mí a cualquier hora los 365 días del año.

A mis Abuelitas

Irene Granados y Dina Rodríguez, por su gran amor, confianza, por sus oraciones que me acompañan día a día.

A ti Gary Carbajal:

*Por Tus consejos, tus resúmenes,
compañía , brindarme tu cariño y amor
siempre.*

A Mi Hijo:

*Andy Carbajal por su sonrisa, sus abrazos, su
inocencia porque que te convertiste en mi
motivo de superación y de realización personal.*

A Pamela Flores, Liset Saldarriaga,

*Por los momentos de estrés, risas, relax,
paseos, estudio, trabajo, esperas
desesperantes, repasos de último minuto.*

A los todos los docentes

*Por enseñarme la búsqueda de los
conocimientos y la construcción de los
mismos que me permiten hoy realizar el
presente trabajo de investigación.*

A mis compañeros,

*Por compartir los siete años más
importantes en la vida universitaria, y
darme la oportunidad de su amistad*

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor

Dr. Hugo Valencia Mariñas

Gracias por incentivar me en la investigación científica, y del apoyo desmedido para que el presente trabajo se concluya con éxito.

A Universidad Privada Antenor Orrego

Por albergarme en sus aulas y darme la oportunidad de desarrollar mi profesión con excelentes docentes e instalaciones.

INDICE

	Página
RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
I. INTRODUCCIÓN	03
II. MATERIAL Y MÉTODOS	09
III. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	24
V. CONCLUSIONES	30
VI. RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ANEXOS	36

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Con base en estudios previos que investigaron la asociación entre los niveles preoperatorios de CEA y el resultado de la enfermedad, se ha sugerido que los pacientes con un mayor nivel de CEA presentan peor supervivencia. Otros trabajos cuestionan el valor de esos niveles del antígeno como un factor pronóstico independiente, para esclarecer estas discrepancias se realizó este estudio.

OBJETIVO: Establecer el valor predictivo del antígeno carcinoembrionario preoperatorio en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable del I R E N.

MATERIAL Y METODOS: Se revisaron 243 pacientes que se sometieron a resección para el cáncer colorrectal y se realizó seguimiento mínimo de un año o hasta su fallecimiento. Los pacientes se clasificaron según el nivel de CEA preoperatorio menor o igual a 5 ng / ml (grupo A) fueron comparados con aquellos con un nivel de CEA mayor 5 ng / ml (grupo B).

RESULTADOS: El CEA tiene valor predictivo para la supervivencia global ($p=0,027$). Durante los 48 meses promedio del periodo de seguimiento, las tasa de sobrevida actuarial con un nivel de CEA < 5 ng/ml fue de 65,7% y fue significativamente más alta que la tasa de aquellos con un nivel de CEA >5ng/ml que fue de 0.99%.

CONCLUSIONES: El CEA si tiene valor predictivo en la sobrevida a 5 años de los pacientes con resección de cáncer colorrectal.

PALABRAS CLAVES: Antígeno carcinoembrionario preoperatorio, cáncer de colorrectal, sobrevida.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In previous studies investigating the association between preoperative CEA and outcome of the disease, it has been suggested that patients with a higher level of CEA present worse survival. Other studies question the value of these antigen levels as an independent prognostic factor, to clarify these discrepancies this study.

OBJECTIVE: Establish the predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen in the 5-year survival of patients with resectable colorectal cancer treated at Regional Institute of Neoplastic Diseases of the North.

MATERIAL AND METHODS: We reviewed 243 patients who underwent resection for colorectal cancer and followed for at least one year or until his death . Patients were classified according to the level of preoperative CEA less than or equal to 5 ng / ml (group A) were compared with those with a higher CEA level 5 ng / ml (group B).

RESULTS: The CEA has predictive value for overall survival ($p = 0.027$). During the 48 months average follow-up period, the actuarial survival rate with CEA <5 ng / ml was 65.7% and was significantly higher than the rate of those with a CEA level > 5 ng/ml was 0.99%.

CONCLUSIONS: The CEA has predictive value if the 5-year survival of patients with resected colorectal cancer.

KEYWORDS: Preoperative carcinoembryonic antigen, colorectal cancer, survival.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es uno de los cánceres más comunes representando el 15 % de todos los cánceres humanos⁽¹⁾ La incidencia del cáncer colorrectal ha crecido rápidamente desde 1990, y está influenciado por el consumo y estilo de vida que incluyen el aumento del consumo de alcohol, tabaquismo carne, y el consumo de fibra reducido. Las técnicas de diagnóstico actuales y colonoscopia han permitido un diagnóstico relativamente precoz del cáncer colorrectal, y la tasa de curación para el cáncer colorrectal en estadio temprano es del 80-90 %.⁽²⁾

En nuestro medio esto no es así, demostrándose en un estudio local de hace 10 años en el Hospital Belén de Trujillo que se encontraron pacientes en estadios avanzados y solo logrando una tasa de curación del 28%⁽³⁾.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) representa el primer marcador tumoral identificado para el carcinoma colorrectal. Es una glicoproteína de adhesión intercelular que recibe su nombre porque es posible encontrarla en el endodermo primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto, es producida en cantidades variables, por más del 90% de los carcinomas color rectales primarios⁽⁴⁾.

La vigilancia y seguimiento óptimo de los pacientes de carcinoma colonrectal después de una resección curativa se logra con la normalización de un CEA preoperatorio elevado. Si esta medición se mantiene elevada, ello sugiere fuertemente la presencia de

enfermedad residual no pesquisada y un estado de diseminación avanzada. Además, se considera que la determinación de los niveles séricos del antígeno representa el mejor método no invasivo para lograr ese propósito⁽⁴⁾.

Otras dos posibles aplicaciones clínicas del CEA en el carcinoma colorrectal son la evaluación de la extensión de la enfermedad previa a la cirugía y la de su pronóstico. En relación con el primero de ellos, existe unanimidad en que las concentraciones séricas preoperatorias del CEA resultan indicativas de la extensión inicial de la enfermedad⁽⁵⁻⁷⁾.

Con base en estudios previos⁽⁸⁻¹⁴⁾, que investigaron la asociación entre los niveles preoperatorios de CEA y el resultado de la enfermedad, se ha sugerido que los pacientes con un mayor nivel de CEA presentan un tumor más agresivo, recurrencia del tumor y peor supervivencia⁽⁸⁾. Otros trabajos cuestionan el valor de esos niveles del antígeno como un factor pronóstico independiente del estadio tumoral^(10,12).

Algunos estudios que se realizaron sugieren que el nivel de CEA preoperatorio es un factor pronóstico independiente estas asociaciones sufren de los inconvenientes de estos diversos estudios tales como la inclusión de pacientes con cáncer rectal, ya sea sola o junto con el cáncer de colon, o un pequeño número de pacientes o no toman en cuenta factores como el uso de la quimioterapia, radioterapia.

Huh J. et al ⁽¹¹⁾ en Hospital Hwasun Chonnam en Corea, se revisaron 474 pacientes que se sometieron a una resección potencialmente curativa para el cáncer de colon no metastásico. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el nivel de CEA preoperatorio: CEA (< 5 ng / ml) y CEA (> o = 5 ng / ml). Durante los 45 meses la mediana período de seguimiento, el total de 5 años y las tasas de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con un nivel bajo de CEA fueron 81,7 % y 82,4 %, y en pacientes con un alto nivel de CEA (69,9 %, p = 0,011 y 70,6 %, p = 0,002, respectivamente). Un análisis multivariado reveló que el nivel de CEA preoperatorio fue un factor significativo independiente de pronóstico para la supervivencia global (p = 0,021) y la supervivencia libre de enfermedad (p = 0,026). Concluyendo que el CEA sérico preoperatorio es un predictor fiable de la recurrencia y la supervivencia después de la cirugía curativa en pacientes con cáncer de colon, sobre todo en aquellos clasificados como estadio II.

Kirat H. et al ⁽¹²⁾ en Cleveland Clinic en Estados Unidos realizaron un estudio ambispectivo en 651 pacientes con cáncer de colon en estadios I, II, y III en quienes se realizó cirugía. Dichos pacientes fueron agrupados en: a) Pacientes con un nivel de CEA preoperatorio mayor de 5 ng / ml (grupo B = 200) fueron comparados con aquellos con un nivel de CEA de 5 ng / ml o menos (grupo A = 451) con una mediana de seguimiento de 5,9 años. Dichos autores encuentran, mediante análisis multivariado, que los pacientes con un nivel de CEA mayor que 5 ng / mL, no se asoció, de forma independiente, con la recurrencia, ni con la

supervivencia libre de recurrencia ($p = 0,47$), ni con una reducción significativa de la supervivencia global ($p = 0.3$).

Jung T. et al ⁽¹³⁾ en el Hospital Paik Busan University Inje, Korea, realizaron un estudio retrospectivo con un total de 605 pacientes con resección curativa donde fueron incluidos pacientes en el estadio I, II, y III, tomando muestras de CEA preoperatorio y posoperatorio dando como resultados que en el grupo con un nivel de CEA preoperatorio de > 5 ng / ml, el grupo normalizado con un nivel de CEA sérico postoperatorio de ≤ 5 ng / ml mostró una mejor supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad tasa de los del grupo no normalizada ($P \leq 0,0001$). Concluyendo que una tasa de disminución de más del 50 % en el nivel de CEA en suero perioperatorio, pueden ser factores útiles para la determinación de un pronóstico para los pacientes de cáncer de colon con altos niveles de CEA. .

Bannura G et al ⁽¹⁴⁾ en Hospital Clínico San Borja Arriarán en Chile , durante un período de 16 años intervinieron 373 pacientes con adenocarcinoma colorrectal, histológicamente comprobado, en los cuales se determinó el CEA preoperatorio y cuyo seguimiento fue completo. En el seguimiento global, con un promedio de 53 meses para toda la serie, fallecieron por cáncer 140 pacientes (37,5%), 57 con CEA normal y 83 con CEA elevado ($p < 0,0001$, test log-rank).

Con el objeto de aclarar estas discrepancias, en el presente estudio analizamos el valor pronóstico de los niveles séricos preoperatorios de CEA en una serie de pacientes, en quienes se realizará seguimiento clínico durante un período mínimo de 1 año, o hasta su fallecimiento. Con este estudio podremos evaluar la sobrevida de una manera eficiente y de poco costo avalando la valoración predictiva, comprobando si el comportamiento de esta población es compatible con los resultados de estudios base de esta investigación y así estandarizar y protocolizar, el manejo de este tipo de pacientes en nuestra localidad.

1. PROBLEMA

¿Tiene valor predictivo el antígeno carcinoembrionario preoperatorio en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Servicio de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 - 2012?

2. HIPÓTESIS

- a. Nula (H_0):** El antígeno carcinoembrionario preoperatorio no tiene valor predictivo de sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Servicio de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 - 2012

- b. Alternativa (H_a):** El antígeno carcinoembrionario preoperatorio tiene un valor predictivo de sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Servicio de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Establecer el valor predictivo del antígeno carcinoembrionario preoperatorio en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con niveles de CEA menor a 5
- Estimar la tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con niveles de CEA mayor a 5
- Comparar ambas curvas de sobrevida entre ambos grupos de estudio

II. MATERIAL Y MÉTODOS

1. MATERIAL DE ESTUDIO

POBLACIÓN DIANA:

La población diana o universo estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal que fueron atendidos en el servicio de cirugía por el ministerio de salud durante el año 2008 al 2012

POBLACION DE ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer colorrectal en quienes se realizó resección quirúrgica y que fueron atendidos en Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” de Trujillo durante el periodo de enero del 2008 a junio del 2012.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión

a. Cohorte 1

- i. Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años.
- ii. Pacientes con diagnóstico clínico y anatomopatológico de carcinoma colorrectal resecable Estadio I,II, y III.

Criterios de exclusión

- i. Pacientes con diagnóstico de leiomioma y/o linfoma intestinal.
- ii. Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
- iii. Pacientes que presenten enfermedades mórbidas (tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, hepatitis C, etc.) que alteren la supervivencia.

2. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Unidad de análisis

Los Pacientes que cumplieron los criterios de selección.

Unidad de muestreo

La unidad de muestreo coincide con la unidad de análisis.

Tamaño muestral

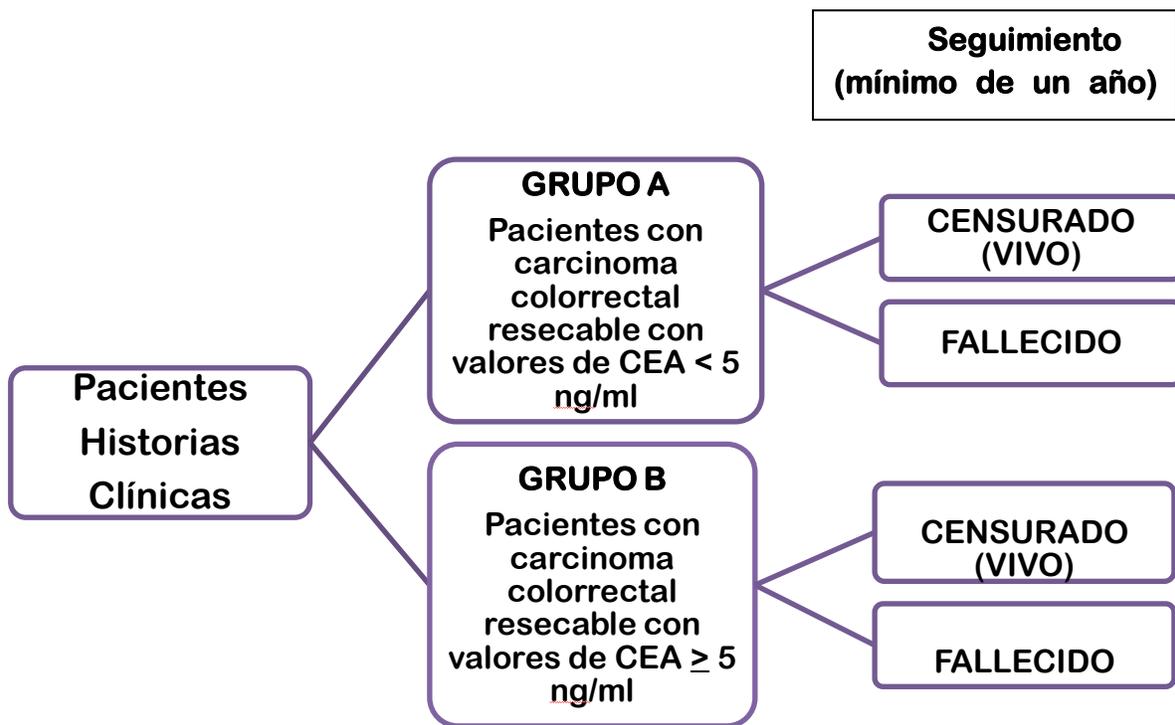
El presente estudio trabajará con todas historias clínicas de pacientes con carcinoma colorrectal (censo muestra) durante todo el periodo que abarque el estudio y que cumplan con los criterios de inclusión siendo un total de 243 pacientes con cáncer de colon pos-operados.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohortes, ambispectivo, observacional y longitudinal. Se tomarán en cuenta historias clínicas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma colorrectal durante el período 2008 – diciembre del 2012. Si vamos a tomar en cuenta la toma de registro de los datos de pacientes desde el año 2008, el estudio podría ser considerado retrospectiva, sin embargo esto es de acuerdo a la forma o toma de recolectar los datos, ya que la direccionalidad

del estudio es prospectiva ya que se tomará un punto en el tiempo con proyección hacia adelante (para evaluar la sobrevida o no de los pacientes).

Esquema



IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	ENUNCIADO DE LA VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
INDEPENDIENTE	CEA (Antígeno CarcinoEmbrionario)	<= 5 ng / ml > 5ng / ml	De Razón	Cuantitativa
DEPENDIENTE	Sobrevida a 5 años	Censurado (Vivo) Fallecido	Nominal	Cualitativa

DEFINICIONES OPERACIONALES

Antígeno carcinoembrionario: El CEA es una glicoproteína de elevado peso molecular (180 kD) presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares. Se aisló por primera vez en suero de pacientes con carcinoma de colon. Se clasificó a la población de estudio en dos grandes grupos: GRUPO A: CEA \leq 5 ng/ml y GRUPO B: CEA mayor de 5 ng/ml.

Sobrevida a 5 años:

En los pacientes con diagnóstico de cáncer de colorrectal que cumplan los criterios de inclusión con un seguimiento mínimo de un año después de cirugía determinando si el paciente es censurado (vivo) o fallecido.

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DATOS

1. Se solicitó la autorización del director del Instituto Regional Del Norte de enfermedades neoplásicas, adjuntando una copia del proyecto. Después de 1 semana de espera la autorización fue dada y se envió la solicitud al jefe del departamento de cirugía abdominal del mencionado nosocomio.
2. En el departamento de estadística nos proporcionaron las historias clínicas de los pacientes que habían sido sometidos a cirugía de resección por el diagnóstico de cáncer colorrectal del año 2008 al 2012.
3. Se comprobó los criterios de inclusión y exclusión tomando 243 historias clínicas.
4. Se registró en nuestra ficha de recolección (ANEXO 2) los datos pertinentes como (datos demográficos, diagnóstico anatomopatológico, antígenos

carcinoembrionario preoperatorio, estadiaje de la enfermedad, fecha de la operación, tipo de tratamiento adyuvante, y sobrevida de acuerdo al seguimiento.

SEGUIMIENTO

El inicio de la recolección de datos se empezó en enero del 2013 realizando seguimiento del paciente o de su historia clínica desde el posoperatorio hasta ser dados de alta , luego mediante consultorios externos. Como el período de seguimiento que debe hacerse como mínimo es de un año desde la fecha de operación , se continuó el seguimiento vía telefónica, visitas domiciliarias cuando fue necesario. Los pacientes de los cuales desconocíamos su fecha de defunción se consultamos con los registros del concejo provincial de la localidad donde el paciente residía. Cuando encontrábamos a un paciente perdido de vista considerábamos el estatus (vivo o muerto) de acuerdo al último control registrado en la historia clínica , en la visita o llamada realizada.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Estadística descriptiva

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media en los tiempos de sobrevida

Estadística analítica

Los datos de las variables cualitativas serán expresados en porcentajes.

Estadígrafos

Debido a que la supervivencia a 5 años es una variable cualitativa y de escala nominal se empleará la prueba estadística Kaplan Meier para calcular la proporción o porcentaje de pacientes que sobreviven a 5 años en base a los datos de seguimiento (censurado/fallecido). También se calculará la prueba de Long Rank para contrastar si existe o no diferencia entre las curvas de sobrevida obtenidas para cada grupo de pacientes, con valores de CEA diferentes (< 5 ng/ml y ≥ 5 ng/ml, respectivamente). Se aceptará la hipótesis alterna si el valor de p obtenido es menor de 0.05 ($p < 0.05$). Se utilizarán los paquetes estadísticos SPSS v.20.0. y Epiinfo v. 2000.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó tomando en cuenta el permiso del Comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del norte para solicitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes y se conservó la confidencialidad de la información obtenida de las mismas.

III. RESULTADOS

IV. **Tabla 1:** Características clinicopatológicas de la población de estudio del servicio de cirugía abdominal del instituto Regional de Enfermedades neoplásicas del Norte 2008-2012

CARACTERÍSTICAS		NÚMERO DE PACIENTES
SEXO	FEMENINO	126
	MASCULINO	117
EDAD	MEDIANA EDAD (AÑOS)	64.3
	RANGO	23.6 - 93 AÑOS
CEA	< = 5 ng/ml	134
	>5 ng/ml	109
ESTADIOS	I	39
	II	101
	III	103

FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Tabla 2: Género, Edad y el nivel de Antígeno carcinoembrionario preoperatorio de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Cáncer Colorrectal resecable atendidos en el servicio de cirugía abdominal del instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte 2008-2012

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO PREOPERATORIO				
		GRUPO A < = 5 ng /ml		GRUPO B >5 ng/ml		
SEXO	MASCULINO	75	55.9 %	51	46.8%	P= 0.32
	FEMENINO	73	44.1%	44	53.2%	
EDAD	<64 AÑOS	70	52.2%	56	51.3%	P= 0.20
	> = 64 AÑOS	64	47.8%	53	48.7%	
ESTADIOS	I	39	29.1	1	0.91	P < 0.001
	II	95	70.89	5	4.59	
	III	0	0	103	94.5	

FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Tabla 3: Valor predictivo del antígeno carcinoembrionario preoperatorio en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012

CEA		SOBREVIDA		Total
		CENSURADO	FALLECIDO	
	GRUPO A (<5 ng/ml)	89	45	134
	GRUPO B (>5 ng/ml)	1	108	109
Total		90	153	243

P= 0,00

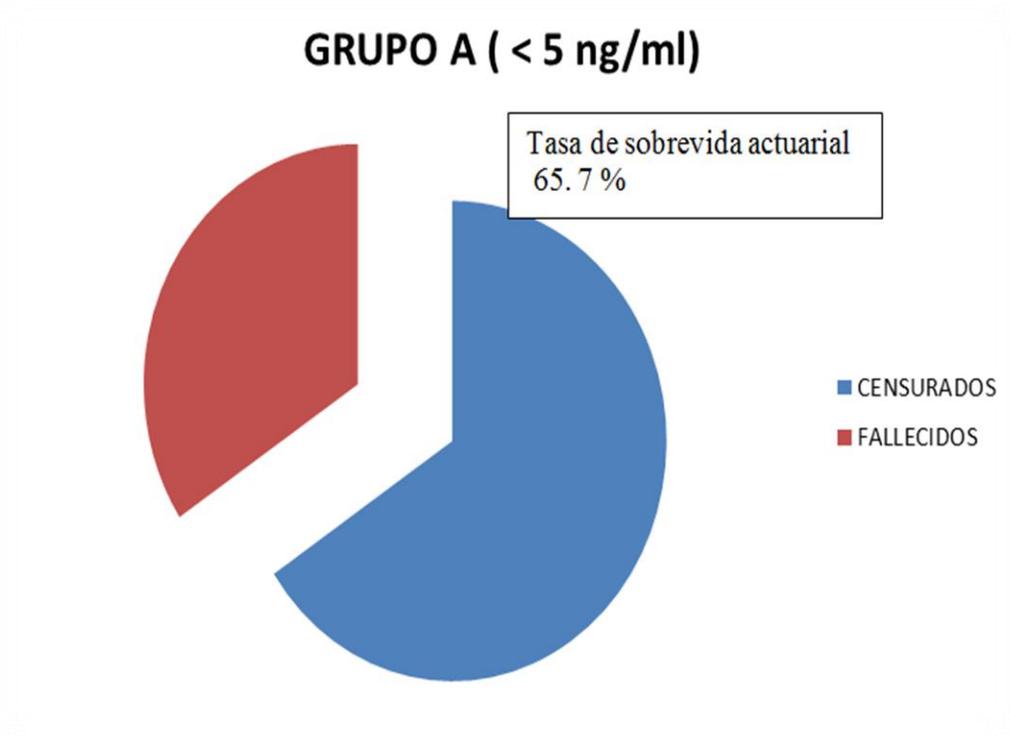
FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Tabla 4 : Tiempo de sobrevida media a 5 años de ambos grupos de estudio de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012

CEA	TIEMPO DE SOBREVIDA MEDIA (MESES)	INTERVALO DE CONFIANZA 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
GRUPO A (< =5 ng/ml)	48.119	45.326	50.913
GRUPO B (> 5 ng/ml)	10.429	9.772	11.087
Total	31.331	28.493	34.170

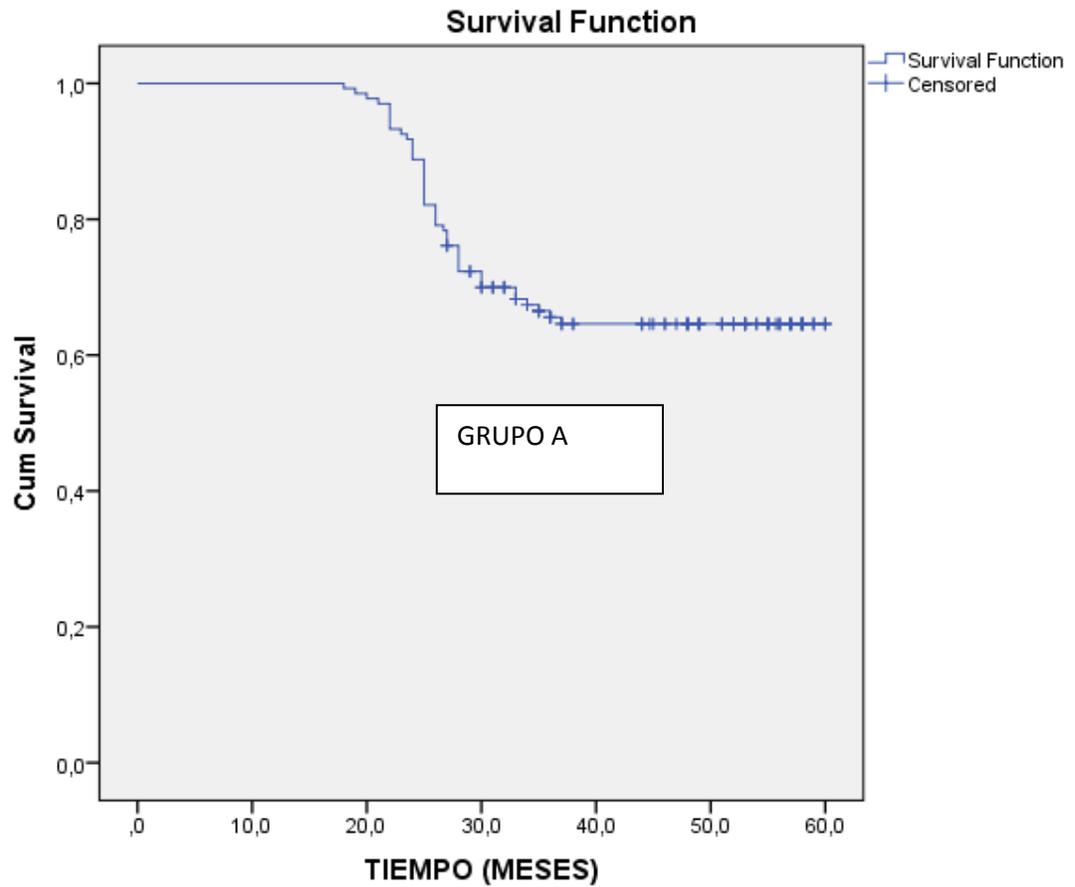
FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Gráfico 1 : Tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal reseccable con niveles de CEA menor a 5 , atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012



FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

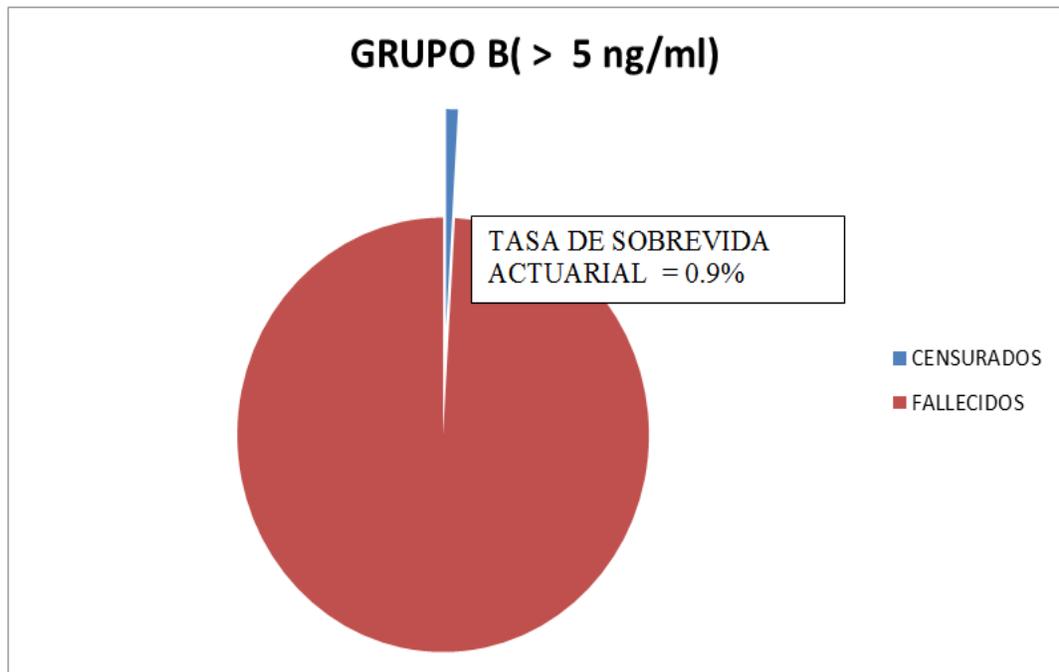
Gráfico 2: Curva de sobrevivencia a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con niveles de grupo A (CEA menor a 5), atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012



P= 0,027

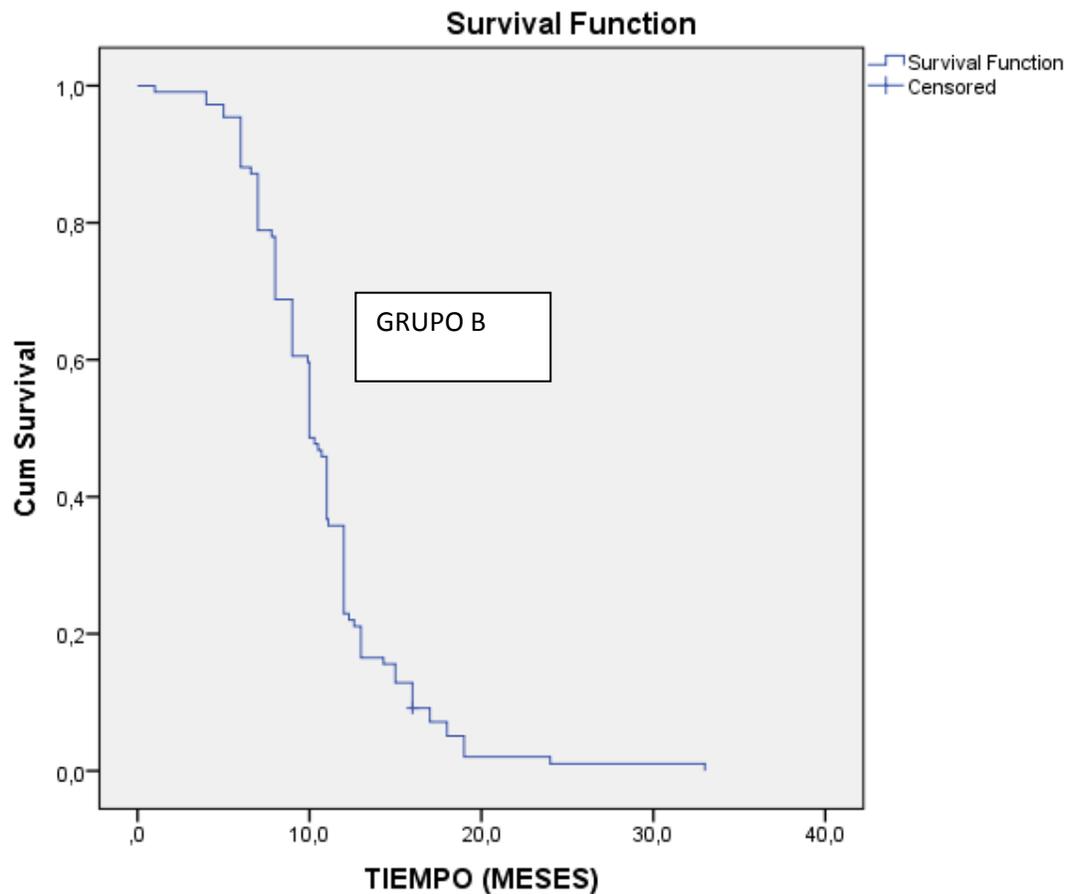
FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Gráfico 3: Tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal reseccable con niveles de grupo B (CEA mayor a 5), atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012



FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional De Enfermedades Neoplásicas De Trujillo.

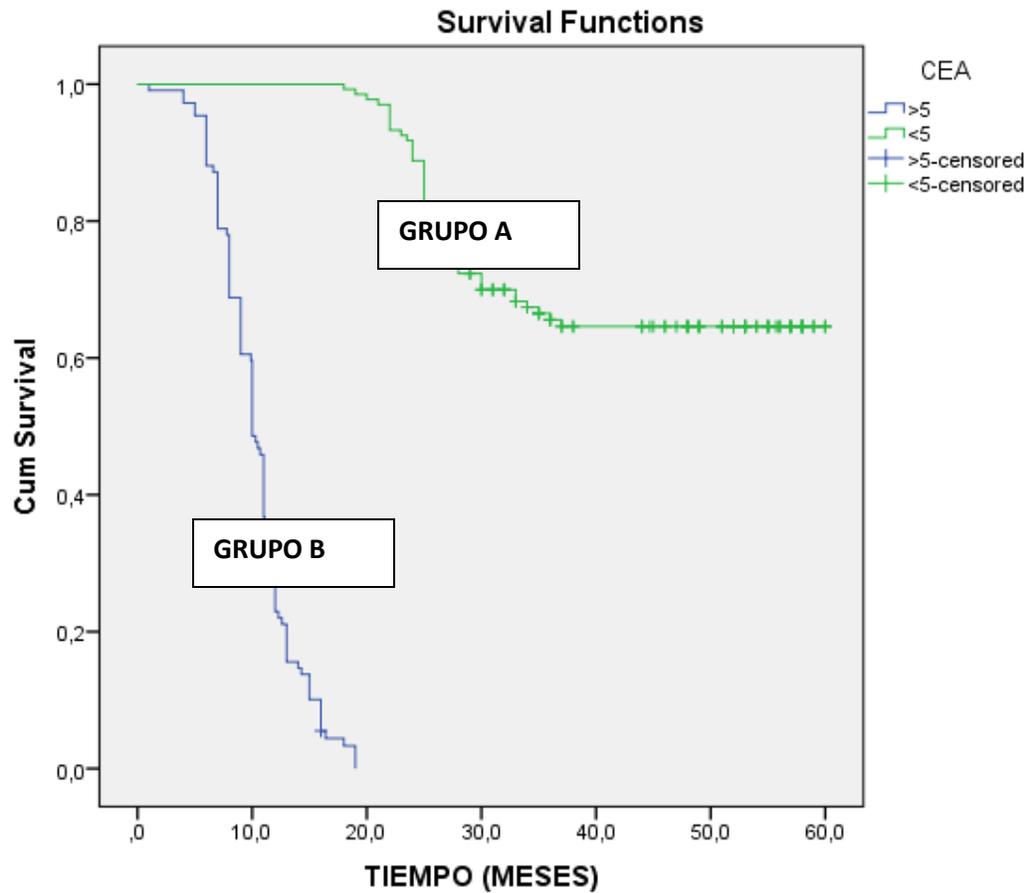
Gráfico 4 : Curva de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal reseccable con niveles de CEA mayor a 5, atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012



P = 0,00

FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

Gráfico 5: Comparación de ambas curvas de sobrevida entre ambos grupos de estudio de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012



Long rank: 301,652

P=0,00

FUENTE: Ficha de recolección de datos para investigación en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte.

V. DISCUSIÓN

Los marcadores moleculares y bioquímicos de Cáncer Colorrectal (CCR) se están utilizando actualmente para investigar varios factores pronósticos. Sin embargo, los estudios de estos marcadores son complicados, costosos y de limitada importancia clínica. Por lo tanto, los niveles de CEA, que se pueden determinar fácilmente mediante un simple análisis de sangre antes y después de la cirugía, se utilizan ampliamente como factores pronósticos en pacientes con CCR.⁽²¹⁾

CEA es el más ampliamente aceptado y utilizado con frecuencia en todo el mundo marcador tumoral en pacientes con CCR, y el método de medición es estandarizado, fácilmente disponible y barato. En 1999, el Colegio Americano de Patólogos de Declaración de Consenso clasifica los factores pronósticos de la CCR sobre la base de la evidencia publicada.⁽²²⁾

La mayoría de los estudios del CEA en el CCR se han centrado en el efecto pronóstico de los niveles de CEA preoperatorio y sobre la utilidad de la vigilancia postoperatoria CEA para la detección precoz de la recidiva después de la cirugía curativa y para la evaluación de la respuesta a la quimioterapia en CCR metastásico.

En la **Tabla 1** del presente trabajo apreciamos que de los 243 pacientes hubo predominio del género masculino sobre el femenino, siendo 126 varones y 117 mujeres (51.9% vs 48.1%) en razón de H: M = 1.1: 1. La edad promedio de los pacientes fue de 64.3 años +- 15 años con extremos de 23 a 93 años. Según estadios según TNM séptima edición (ANEXO2) se encontró en estadio I,II y III a 39, 101 y 103 pacientes.

Huh et al ⁽¹¹⁾ encontró que de 474 pacientes hubo predominio del género masculino sobre el femenino, siendo 286 varones y 188 mujeres (60.3% vs 39.7) en razón de H: M = 1.5: 1. La edad promedio de los pacientes fue de 64 años. Según estadios I,II y III se encontró 47, 236 y 191 pacientes.

Kirath et al ⁽¹²⁾ encontró que de 651 pacientes hubo predominio del género masculino sobre el femenino, siendo 379 varones y 272 mujeres (58.2% vs 41.8%) en razón de H: M= 1.3: 1. La edad promedio de los pacientes fue de 67 años. Según estadios I,II y III se encontró 191,236 y 224 pacientes.

Jung et al ⁽¹³⁾ encontró que de 605 pacientes hubo predominio del género masculino sobre el femenino, siendo 333 varones y 272 mujeres (55.97% vs 45.03%) en razón de H: M= 1.2: 1. La edad promedio de los pacientes fue de 60 años. Según estadios I,II y III se encontró 101,264 y 240 pacientes.

Bannura et al ⁽¹⁴⁾ encontró que de 224 pacientes hubo predominio del género femenino sobre el masculino, siendo 99 varones y 125 mujeres (44.1% vs 55.9%) en razón de M: H = 2:1.8. La edad promedio de los pacientes fue de 64 años. Según estadios I,II III y IV se encontró 32, 139, 123 y 79 pacientes.

En la **Tabla 2** del presente estudio encontramos que los pacientes con un nivel de CEA ≤ 5 ng/ml fueron 134 pacientes (55.1 %) y con un nivel de CEA < 5 ng/ml 109 pacientes (44.9%). Dentro del primer grupo de pacientes, al cual denominamos Grupo A, Hubo predominio de varones (55.9% vs 44.1%) y predominio de pacientes menores de 64 años (52.2% vs 47.8%) también se halló que en el estadio I,II y III hubo

39,95 y 0 pacientes respectivamente. Dentro del segundo grupo de pacientes, al cual denominamos Grupo B, hubo predominio de mujeres (53.2% vs 46.8) y predominio de pacientes menores de 64 años (51.3% vs 48.7%), también se halló que en el estadio I,II,III hubo 1,5,103 pacientes respectivamente. Al relacionar el género y la edad con el nivel de antígeno carcinoembrionario no se encontró significancia estadística significativa obteniendo $p = 0.32$ y $p = 0.20$ respectivamente sucediendo lo contrario con el estadiaje con $p < 0.001$.

Huh et al. ⁽¹¹⁾ Encontró pacientes con un bajo nivel de CEA fueron 317 pacientes (66.8%) y con un nivel Alto de CEA 157 pacientes (33.2%). Dentro del primer grupo de pacientes, hubo predominio de varones (59.3% vs 40.7%) y predominio de pacientes menores de 65 años (52.4% vs 47.6%) y según estadiaje I y II encontraron 32 y 265 pacientes respectivamente.. Dentro del segundo grupo de pacientes, encontró predominio de varones (62.4% vs 37.6) y predominio de pacientes menores de 65 años (51.6% vs 48.4%) y según estadiaje I y II encontraron 7 y 150 pacientes respectivamente. El género y la edad con el nivel de antígeno carcinoembrionario en este estudio tampoco hubo significancia estadística significativa ($p = 0.51$ y $p = 0.87$ respectivamente) al contrario que el estadiaje ($p = 0.001$).

Kirath et al. ⁽¹²⁾ Encontró pacientes con un nivel de CEA ≤ 5 ng/ml fueron 451 pacientes (69.28%) y con un nivel de CEA > 5 ng/ml 200 pacientes (30.72%). Dentro del primer grupo de pacientes, hubo predominio de varones (61.4% vs 38.6%) y que la edad media de este grupo es de 67 años; también se encontró que según estadiaje I,II y III hubo 159,155 y 137 pacientes respectivamente.. Dentro del segundo grupo de pacientes, encontró predominio de varones (51% vs 49%) y que la edad media de este

grupo es de 67 años ; también se encontró que según estadiaje I,II y III hubo 32,81 y 87 pacientes respectivamente.. El género y estadiaje en este estudio si encontró significancia estadística ($p = 0.1$ y $p < 0.01$ respectivamente). La edad con el nivel de antígeno carcinoembrionario en este estudio no tuvo significancia estadística significativa ($p = 0.7$).

Jung et al. ⁽¹³⁾ Encontró pacientes con un nivel de CEA < 5 ng/ml fueron 428 pacientes (70.74%) y con un nivel de CEA > 5 ng/ml 157 pacientes (33.2%). Dentro del primer grupo de pacientes, hubo predominio de varones (55.27% vs 44.73%) y predominio de pacientes mayores de 60 años (63.32% vs 36.68%); Según estadiaje I,II, III hubo 93,189y 146 pacientes respectivamente.. Dentro del segundo grupo de pacientes, encontró predominio de varones (54.24% vs 45.76) y predominio de pacientes mayores de 60 años (66.10% vs 33.90%); según estadiaje I,II y III hubo 8,75 y 94 pacientes correspondientemente. El género y la edad con el nivel de antígeno carcinoembrionario en este estudio tampoco tuvo significancia estadística significativa ($p = 0.82$ y $p = 0.51$ respectivamente) al contrario del estadiaje ($p < 0.0001$).

Bannura eta al. ⁽¹⁴⁾ Encontró pacientes con un nivel de CEA < 5 ng/ml fueron 136 pacientes (61%) y con un nivel de CEA > 5 ng/ml 88 pacientes (39%). Dentro del primer grupo de pacientes, hubo predominio de mujeres (52.1% vs 47.9%), según estadio I,II,III y IV hubo 4,36, 59 y 56 pacientes correspondientemente. Dentro del segundo grupo de pacientes, encontró predominio de mujeres (58.6% vs 41.4), según estadio I,II,III y IV hubo 1,13,31 y 38 pacientes correspondientemente. El género con el nivel de antígeno carcinoembrionario en este estudio no tuvo significancia estadística significativa ($p = 0.24$) al contrario del estadiaje ($p = 0.0001$).

En la **Tabla 3** del presente estudio se determina que el antígeno carcinoembrionario si tiene valor predictivo para la sobrevida a 5 años en pacientes con CCR ($p=0.000$). Se obtuvo que el grupo A hubo un solo paciente censurado (son los pacientes que se encuentran vivos hasta el fin del seguimiento del estudio) y 109 pacientes fallecidos. Del grupo B se obtuvo 89 censurados y 45 fallecidos.

El tiempo de seguimiento fue de un promedio de 31 meses con un rango de 1 a 60 meses siendo como mínimo el seguimiento de un año posoperatorio. Se obtuvo en el grupo A un promedio de sobrevida de 48,11 meses siendo los extremos de 18-60 meses ($p= 0.027$) y su tasa de sobrevida actuarial a los 5 años es de 65.7 %. Del grupo B se obtuvo el tiempo de sobrevida promedio de 10,42 meses siendo extremos de 1 mes a 19 meses ($p=0.00$) Y la tasa de sobrevida a los 5 años es de 0.9%. Al comparar las curvas de supervivencia de ambos grupos se obtuvo que si hay diferencia significativa ($p=0.00$)

Huh et al ⁽¹¹⁾ Con un período de seguimiento medio de 45 meses (rango, 1-127), La tasa de supervivencia global a 5 años de su cohorte fue de 77,6%. Las curvas de supervivencia entre los dos grupos de CEA diferían significativamente, las tasas de supervivencia general a 5 años de los pacientes con baja y alta CEA fueron 81.7% y 69.9%, respectivamente ($P = 0,011$).

Jung et al ⁽¹³⁾ obtuvo que el grupo con un nivel de CEA sérico preoperatorio de < 5 ng / ml su tasa de supervivencia fue de 82.69% y el grupo con CEA $>$ de 5 ng /ml 63,84

%, ($p < 0,0001$), por lo tanto, el nivel de CEA preoperatorio fue un factor pronóstico para la supervivencia, como se indica anteriormente.

Bannura et al ⁽¹⁴⁾ En el seguimiento global, con un promedio de 53 meses para toda la serie, fallecieron por cáncer 140 pacientes (37,5%), 57 con CEA normal y 83 con CEA elevado ($p < 0,0001$, test *log-Rank*). Estos resultados son compatibles con el presente estudio.

Sin embargo, Kirath et al. ⁽¹²⁾ Con un periodo de seguimiento de 5,9 años, determino que el nivel de CEA > 5 ng / ml no se asocia de forma independiente con la recurrencia ($P= 0,47$), o la supervivencia ($P= 0.3$).

VI. CONCLUSIONES

- ✓ El Antígeno carcinoembrionario preoperatorio si tiene valor predictivo en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable atendidos en el Departamento de Cirugía Abdominal del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte “Luis Pinillos Ganoza” durante el período 2008 – 2012

- ✓ La tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con niveles de CEA menor a 5 es de 65.7% teniendo un tiempo de supervivencia promedio de 48, 11 meses.

- ✓ La tasa de sobrevida actuarial a 5 años en pacientes con cáncer colorrectal resecable con niveles de CEA mayor a 5 es de 0.9 % teniendo un tiempo de supervivencia promedio de 10,42 meses.

- ✓ Al comparar las curvas de supervivencia de ambos grupos se observa diferencia estadísticamente significativa.

VII. RECOMENDACIONES

- 1.** Utilizar el antígeno carcinoembrionario como un criterio de evaluación preoperatorio, en los pacientes con cáncer colorrectal.
- 2.** Evaluar el impacto en costo del uso de Antígeno carcinoembrionario como estudio diagnóstico preoperatorio para cáncer colorrectal.
- 3.** Considerar realizar intervenciones preventivas para lograr diagnóstico precoz en las neoplasias coléctales.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Labianca R, Nordlinger B, et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v70-7.
2. Ivankovics I, Fernandes L, Saad SS, et al. Peripheral and mesenteric serum levels of CEA and cytokeratins, staging and histopathological variables in colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008 Nov 21;14(43):6699-703.
3. Torres M, Yan E; Diaz J et al .Factores Pronósticos de Sobrevida en Cáncer Colorectal Resecable Obstructivo y No Obstructivo. *Rev. gastroenterol. Perú.* 2008, vol.26, n.4, pp. 363-37
4. Hyslop J. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Nov 2011
5. Bagaria B, Sood S, Sharma R, et al. Comparative study of CEA and CA19-9 in esophageal, gastric and colon cancers individually and in combination (ROC curve analysis). *Cancer Biol Med.* 2013 Sep; 10(3):148-57.
6. Fahy N. Follow-up After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013 Nov 22.

7. Amayo A. Clinical application of tumor markers: a review East African Medical Journal Vol. 86 (Supplement) December 2009.
8. Jeon B, Shin R, Jhun J. et al. Individualized Cutoff Value of the Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level is Necessary for Optimal Use as a Prognostic Marker. . Ann Coloproctol. 2013 Jun;29(3):106-14
9. Chung MJ, Chung SM, Kim JY, Ryu MR. Prognostic significance of serum carcinoembryonic antigen normalization on survival in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. Cancer Res Treat. 2013 Sep;45(3):186-92.
10. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2008 Dec;15(12):3433-9.
11. Huh J, Oh B, Kim H, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. J Surg Oncol. 2010 Apr 1;101(5):396-400.
12. Kirat H, Ozturk E, Lavery I, et al. The predictive value of preoperative carcinoembryonic antigen level in the prognosis of colon cancer. The American Journal of Surgery 2012; 204: 447–452.

13. Jung T, Yoo H, Lee J, et al Prognostic significance of the decreased rate of perioperative serum carcinoembryonic antigen level in the patients with colon cancer after a curative resection. *Ann Coloproctol.* 2013 Jun;29(3):
14. Bannura G, Cumsille M, Contreras J, et al . Antígeno carcinoembrionario preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev Méd Chile*2008; 132: 691-700
15. Kim Y, Kim N, Sohn K, et al. Prognostic value of postoperative CEA clearance in rectal cancer patients with high preoperative CEA levels. *Ann Surg Oncol.* 2009 Oct;16(10):2771-8.
16. Farnault B, Moureau-Zabotto L, de Chaisemartin C, et al. Predictive factors of tumour response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer and correlation of these factors with survival. *Cancer Radiother.* 2011 Jul;15(4):279-86.
17. Zhou Z, Chen Z, Chen M, et al. Clinicopathologic factors predicting outcomes in patients with gastrointestinal stromal tumors of the rectum and colon. *Tumour Biol.* 2013 Dec 28.
18. Yi JH, Kim H, et al Prognostic factors for disease-free survival after preoperative chemotherapy followed by curative resection in patients with colorectal

cancer harboring hepatic metastasis: a single-institute, retrospective analysis in Asia. *Oncology*. 2013;85(5):283-9.

19. Morris A, Penegas S, Whitehouse L et al , A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *British Journal of Cancer* (2013) 108, 1502–1507
20. Edge B, Byrd R, Compton C, et al. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY:Springer; 2010 17:1471–1474
21. Instituto catalan de oncologia, . El cáncer colorrectal se puede prevenir. *Hospital Durand*.2009 50,27-34.
22. Lee W, Baek J, Park YH. The prognostic significant of percentage drop in serum CEA post curative resection for colon cancer. *Surg Oncol*. 2012;21:45–51

ANEXOS

ANEXO 1

7MA EDICIÓN. REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN TNM

TNM: Cáncer colorrectal

La clasificación se aplica sólo al carcinoma. Debe existir confirmación histológica de la enfermedad. Los siguientes son los procedimientos para evaluar las categorías T, N, M.

Categorías T: Examen físico, imágenes, endoscopía, biopsia y/o exploración quirúrgica.

Categorías N: Examen físico, imágenes, y/o exploración quirúrgica.

Categorías M: Examen físico, imágenes, y/o exploración quirúrgica.

TNM – Clasificación Clínica.

T *Tumor primario:*

Tx Tumor primario no puede ser evaluado.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ. Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.

T1 Invasión tumoral de la submucosa

T2 Invasión tumoral de la muscular propia

T3 Invasión tumoral a través de la muscular propia hasta la subserosa o hacia los tejidos no peritonizados pericólicos o perirrectales

T4 Invasión tumoral de otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral

T4a Perforación del peritoneo visceral

T4b Invasión tumoral de otros órganos o estructuras

N *Ganglios regionales:*

Nx Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

- N0** Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1** Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
- N1a** 1 ganglio
- N1b** 2 – 3 ganglios
- N1c** Nódulos satélites en la subserosa sin metástasis ganglionar regional
- N2** Metástasis \geq 4 ganglios
- N2a** Metástasis en 4 – 6 ganglios linfáticos regionales.
- N2b** Metástasis \geq 4 ganglios linfáticos regionales
- M** *Metástasis a distancia:*
- Mx** Presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.
- M0** Sin evidencia de metástasis a distancia.
- M1** Metástasis a distancia.
- M1a** En un órgano
- M1b** Más de un órgano o peritoneo

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS (ESTADIOS CLÍNICOS)

Estadio 0	Tis	NO	MO
Estadio I	T1, T2	NO	MO
Estadio II	T3,T4	NO	MO
Estadio IIA	T3	NO	MO
Estadio IIB	T4a	NO	MO
Estadio IIC	T4b	NO	MO
Estadio III	Cualquier T	N1,N2	MO
Estadio IIIA	T1,T2	N1	MO
	T1	N2a	MO
Estadio IIIB	T3,T4a	N1	MO
	T2,T3	N2a	MO
	T1,T2	N2b	MO
Estadio IIIC	T4a	N2a	MO
	T3,T4a	N2b	MO
	T4b	N1,N2	MO
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
Estadio IVa	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVb	Cualquier T	Cualquier N	M1b

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. N° de Historia Clínica:
2. Nombre y Apellidos:
3. Edad: Raza: Ocupación:
4. Lugar de nacimiento:
5. Procedencia:
6. Dirección:
7. Teléfono: Persona responsable:
8. Examen físico:
9. Exámenes auxiliares:
 - Hematológicos:
CEAPREOPERATORIO:.....

 - Biopsia: Dx anatomopatológico:.....

10. Cirugía:

Tipo:

Hallazgos:

Fecha: Cirujano:

11. Estadiaje:

12. Tratamiento adyuvante

Protocolo usado:

Sobrevida.....meses.....

Fecha de última consulta

Fecha de muerte