

TRABAJO DE GRADO

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

**“ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNICO COMO MARCADOR TUMORAL EN
CÁNCER DE COLÓN Y RECTO”**

JEANNETTE CONSTANZA BRICEÑO BORJA

**TESIS DE GRADO PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR AL
TÍTULO DE BIÓLOGA**

Bogotá- Colombia

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

"ANTIGENO CARCINEMBRIONARIO COMO MARCADOR
TUMORAL EN CARCINOMA DE COLON Y RECTO"

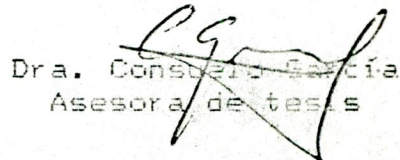
JEANNETTE CONSTANZA BRICEÑO BORJA

En cumplimiento de los requisitos exigidos por la
Pontificia Universidad Javeriana, para otorgar el
título de Bióloga,

Aprueba:




Dra. Nohora Elizabeth Hoyos
Directora de Tesis



Dra. Consuelo García
Asesora de tesis

Dr. Hernando Arellano A.
Decano Académico
Facultad de Ciencias



Dr. Isaac Neuhauser
Asesor de Tesis

Dra. Elizabeth H. de Jaramillo
Directora Departamento
de Biología

Bogotá, D.E., Mayo de 1988

CONTENIDO

Fágina

INDICE DE TABLAS

INDICE DE FIGURAS

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

- INTRODUCCION	1
- MATERIALES Y METODOS	6
- RESULTADOS	10
- DISCUSION	16
- CONCLUSIONES	20
- BIBLIOGRAFIA	36

ANEXOS

INDICE DE TABLAS

TABLA No.

1	RELACION DE VALORES DE ACE DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS.	22
2	ESPECIFICIDAD DEL ACE.	23

INDICE DE FIGURAS

FIGURA No.

1	Valores del ACE de los grupos estudiados.	24
2	Comparación de los niveles del ACE de los grupos de enfermedades benignas y de los grupos con carcinomas.	25
3	Distribución por edades y por estadio clínico, de los pacientes con ca. de colon y recto	26
4	Rangos de ACE para la clasificación	

	Astler-coller.	27
5	Incidencia de los carcinomas de Colon y Recto.	28
6	Incidencia para la clasificación Astler-coller.	29
7	Caso No. 1.	30
8	Caso No. 2.	31
9	Caso No. 3.	32
10	Caso No. 4.	33
11	Caso No. 5.	34
12	Caso No. 6.	35

RESUMEN

Se estudiaron los valores de ACE en un grupo de 100 personas clínicamente sanas y todos presentaron valores menores o iguales a 3 ng/ml. Los valores obtenidos de muestras de pacientes con enfermedades inflamatorias permitieron hallar una especificidad del 90%, presentándose como dato especial la elevación del ACE en pacientes palúdicos (valor máximo 14 ng/ml), sugiriendo la posibilidad de ser un factor predisponente al desarrollo de carcinoma. Para los grupos de alcohólicos, fumadores y ancianos, los valores encontrados no difieren significativamente de los reportados por la literatura. Se estudiaron los niveles de ACE en el suero de 170 pacientes con carcinomas de colon y recto por los métodos de ELISA y RIA. Se encontró que el ACE presenta una sensibilidad mayor en el grupo de carcinoma de recto que en el de carcinoma de colon. Se comprobó que a mayor grado de diseminación tumoral mayor valor de ACE con un nivel de significancia estadística de 0.05. La prueba puede detectar metástasis y/o recidivas con un promedio de tres meses de anticipación a su diagnóstico clínico.

AGRADECIMIENTOS

Hago público mis agradecimientos a las siguientes personas que de una u otra manera, me han brindado su desinteresada colaboración para poder llevar a cabo el presente trabajo.

A las bacteriológicas de los diversos Laboratorios y Bancos de Sangre de los Hospitales La Samaritana, San Juan de Dios y del Materno - Infantil, así como también a las Dras. del Instituto Nacional de Cancerología y del SEM (Servicio de Erradicación de la Malaria), quienes me facilitaron las muestras de los grupos de enfermedades benignas y controles.

A los físicos GONZALO JARAMILLO y GERMAN HERNANDEZ, quienes me ayudaron en la sistematización de los datos. Al estadista JULIO RIVERA quien me colaboró en la interpretación de los datos.

Al personal de la Sección de Biología Experimental quienes en todo momento me brindaron su ayuda y apoyo.

Al biólogo FERNANDO E. SANTOS R. por su ayuda en la elaboración de las gráficas y por facilitarme el computador para la elaboración de este escrito.

INTRODUCCION

Durante el proceso de evolución tumoral, las células pueden aumentar la producción de sustancias presentes normalmente en el organismo en mínimas cantidades, o producir nuevos compuestos como expresión de su genoma alterado. Tales sustancias se han denominado marcadores tumorales.

El uso de estos marcadores como indicadores de una enfermedad maligna, ha aportado grandes beneficios clínicos en diversas neoplasias. Son sustancias que demuestran la presencia de las células tumorales de manera temprana en el paciente presintomático o en poblaciones de riesgo y ayudan en el pronóstico, diagnóstico y evaluación de la eficacia del tratamiento (1,2,22,32,77).

En 1965 Gold y Freedman (22) aislaron una sustancia a la cual llamaron Antígeno carcinoembrionario (ACE) pues se encuentra en hígado, páncreas e intestinos embrionarios y fetales y además en adenocarcinoma intestinal. Investigaciones posteriores han permitido encontrarlo presente en otras neoplasias (10,14,19,29,34,36,37,38,52,60,61,66). Las células intestinales de adultos normales, secretan al lumen pequeñas cantidades de ACE, que son excretadas en la orina y las heces. Se ha comprobado que el ACE representa constituyentes celulares reprimidos durante el curso de la diferenciación

epitelial del sistema digestivo normal, que reaparecen luego en las células malignas, aumentando su nivel en sangre circulante (48,69).

Aspectos bioquímicos. El ACE es una glicoproteína con peso molecular de 200.000 daltons que contiene 65% de carbohidratos, siendo soluble en ácido perclórico 0,6 M y en 50% de sulfato de amonio saturado (23); su coeficiente de sedimentación es de 7 a 8 S (41) y sus constituyentes principales son: ácido aspártico, treonina y serina, presentando movilidad electroforética similar a la beta-globulina.

Aspectos inmunológicos. Algunas técnicas han demostrado que el ACE tiene un alto grado de heterogeneidad inter e intramolecular, lo cual puede explicar la reactividad antigénica cruzada; tiene una estructura de cadena sencilla con múltiples puentes disulfuro internos (65) y no se ha determinado si la porción de carbohidratos o la de proteínas determina la inmunorreactividad específica del tumor (24). Inmunológicamente tiene una fracción parecida al antígeno A del grupo sanguíneo, capaz de ser reconocido por los anticuerpos anti-A circulantes. La mayoría de los pacientes con carcinomas del sistema digestivo, poseen anticuerpos específicos anti-ACE que desaparecen de la circulación luego de la diseminación tumoral. Estudios serológicos demuestran

la existencia de anticuerpos contra este antígeno en mujeres embarazadas.

Recientemente se ha tenido éxito con las preparaciones de anticuerpos "Anti-antígeno carcinoembriónico", para localizar los tumores que los producen (26,58). A pesar de ser una sustancia tan heterogénea, gracias al desarrollo de técnicas de anticuerpos monoclonales con especificidad y afinidad restringidas, se ha podido obtener un anticuerpo altamente específico (3,27,59).

Localización del ACE. Se ha determinado su localización por microscopía electrónica, encontrándose en el tejido gastrointestinal, en la capa vellosa o glicocáliz de las células tumorales adyacentes a la membrana celular asociado a la superficie de la célula, lo cual sugiere que es una glicoproteína de membrana periférica (63,65). En el intestino delgado, el ACE se encontró en organelos donde se sintetizan proteínas (Retículo endoplásmico rugoso -R.E.R.-), sobre las microvellosidades de las células mucoproducidas y células columnares adyacentes a las anteriores. En el colon normal, el ACE se encuentra también en el R.E.R., sobre las vellosidades de las células columnares bien diferenciadas y de las células mucoproducidas. En los cánceres de colon bien diferenciados, se mantiene la expresión del ACE igual a la del tejido normal, pero en los carcinomas pobremente

diferenciados se distribuye uniformemente sobre toda la superficie celular (3).

Aspecto clínico. Algunos reportes indican que puede existir un leve incremento del ACE en en el plasma de fumadores, personas de edad avanzada (4,19,30,67) y en algunas enfermedades hepáticas como cirrosis por alcoholismo (55). En un alto porcentaje de neoplasias del sistema digestivo, se han encontrado valores de ACE elevados (1,2,22,24,32,77,78), especialmente en carcinomas de colon y recto (45,63,76), páncreas (53), medular de tiroides (14,33,35), seno (10,37,68,72,75), pulmón (8,78) y vejiga.

En este trabajo, se revisaron las historias clínicas de pacientes con carcinoma de colon y recto, de la consulta de gastroenterología, del INC. Como se trato de un trabajo de tipo retrospectivo, se solicitó atentamente al Comité de Investigaciones y Publicaciones la autorización para hacer uso científico y ético de estos datos, sin contar con la previa y expresa autorización de los pacientes. Esta investigación forma parte de un trabajo sobre Marcadores Tumorales, que se viene realizando en la Sección de Biología Experimental del INC. Se tomaron los datos de los niveles del ACE de las muestras que se procesaron en esta Sección durante los últimos cinco años. De esta manera se pudo asociar la evolución clínica de los pacientes con los valores del ACE.

Se tuvieron en cuenta características específicas tales como (edad, sexo), hábitos (tabaquismo y alcoholismo) y enfermedades benignas como cirrosis, síndrome icterico y paludismo. Se cuantificaron los valores del ACE por medio de las técnicas de radioinmunoensayo (RIA) y análisis inmunoenzimático (ELISA). Esta última se empleó durante tres años (1983-1986) mientras que el RIA se emplea desde hace dos años (1986-1987). Se analizaron los valores del ACE previos al tratamiento, como factor de ayuda en el diagnóstico y pronóstico del curso de la enfermedad y se correlacionaron con el estadio clínico y el grado de diseminación del tumor, analizándolos con respecto a la utilidad de las terapias empleadas y a la detección temprana de metástasis y/o recidivas

MATERIALES Y METODOS

Toma de la muestra. Para la toma de la muestra, los pacientes con carcinoma de colon y recto llegaron al laboratorio en ayunas. Se recolectó la sangre en tubo seco por punción venosa, previa asepsis de la zona y se dejó en reposo hasta la retracción total del coágulo. Luego se centrifugó durante 10 minutos para obtener el suero, que se retiró con cuidado del paquete globular evitando la mezcla con los eritrocitos.

Para el estudio se empleó suero no hemolizado ni quiloso. Cuando no se pudo procesar el mismo día de recolectado, se guardó en congelador a -20°C . En el momento de usarlo se descongeló y se tomó una alícuota.

Técnicas. Las técnicas que se emplearon para determinar el ACE en suero fueron: enzimoimmunoanálisis -ELISA- (Abott) y radioimmunoanálisis -RIA- (Amersham). La primera se basa en el principio de emparedado (sandwich), para el cual perlas revestidas de anti - ACE extraído de cerdo, son incubadas con los patrones sueros y controles, de tal manera que el ACE presente en el suero se les une, y el resto del material se elimina por lavado. Luego se agrega anti - ACE extraído de cabra, conjugado con la enzima peroxidasa y con la perla. El

conjugado no unido se elimina también por lavado. Después se adiciona OPD (orto - fenildiamino - clorhidrato), sustrato enzimático que da el color. Dependiendo de la cantidad de ACE que esté unido a la perla, se incrementará o no la reacción y por lo tanto, el color. La reacción enzimática es detenida en el momento apropiado por la adición de ácido clorhídrico 1N y la intensidad del color es leída en un espectrofotómetro a 492 nm, dando un valor directamente proporcional a la concentración de ACE presente en el suero estudiado.

-Procedimiento. Para extraer el ACE presente en las muestras y los controles, se trataron con calor durante 15 min a 70°C y se centrifugaron. Se incubaron las perlas, los patrones, los controles y las muestras tratadas previamente, durante 2 horas a 45°C. Luego se hizo un lavado. Se agregó anti-ACE y se incubó durante 2 horas a 45°C. Se lavó y se adicionó OPD, se dejó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1N. Se leyó en el espectrofotómetro a 492 nm.

El radioinmunoanálisis (RIA) se basa en la reacción simultánea del antígeno carcinoembrionario (ACE) presente en las muestras con los anti-ACE de oveja, adherido a los tubos y el anti - ACE monoclonal de ratón que se agrega. Se hace un lavado para remover el exceso de material no adherido. Luego se agrega la inmunoglobulina de oveja anti - ACE de ratón, marcada radioactivamente. Se hace un nuevo lavado para

remover el exceso y se lee en un contador gamma la cantidad de material radioactivo que se adhirió. Las lecturas correspondientes son directamente proporcionales a la concentración del ACE presente en la muestra.

-Procedimiento. Los tubos con las muestras, los controles y el anti - ACE se incubaron durante 2 horas a 37°C. Luego se hicieron 4 aspiraciones y lavados. Se les agregó el ACE marcado y se incubaron durante 2 horas a 37°C. Se hizo un nuevo lavado. Se leyó en un contador gamma.

Grupos estudiados. Se tomaron muestras del Banco de Sangre y de voluntarios clínicamente sanos y se llenaron las respectivas fichas (Anexo No. 2). Las muestras de alcohólicos se recolectaron en grupos de Alcohólicos Anónimos, mientras que las de fumadores se tomaron de fumadores voluntarios clínicamente sanos. Las muestras de suero de pacientes con enfermedades benignas se tomaron en diferentes instituciones tales como: el Hospital San Juan de Dios (Hepatitis y síndrome icterico); Hospital La Samaritana (Cirrosis y hepatitis); Hospital Materno - Infantil (Toxémicas embarazadas y recién nacidos) y Servicio de Erradicación de la Malaria (Paludismo por Plasmodium vivax y Plasmodium falciparum).

Para el seguimiento de los pacientes con carcinoma de colon y

recto se revisaron 181 historias de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, para correlacionar la evolución tumoral y la respuesta clínica con respecto a los niveles de ACE.

Los pacientes con carcinoma de colon y recto se clasificaron de acuerdo a los parámetros propuestos por Astler y Coller (80) (Anexo No. 1), los cuales se basan en el grado de infiltración tumoral a través de las diferentes capas de la pared intestinal, en los nódulos linfáticos involucrados y en otros órganos con diseminación tumoral.

RESULTADOS

Para conocer los valores en la población normal, se hizo la cuantificación del ACE en 100 personas clínicamente sanas que no estaban tomando ningún medicamento en el momento de este estudio, quienes presentaron valores entre 0 y 3 ng/ml (cuadro No. 1).

Los valores del ACE estudiados en 16 muestras de individuos entre los 65 y los 90 años de edad, fueron en un 87.5% normales; el valor máximo de elevación para el grupo restante fue 7.97 ng/ml (tabla No. 1).

De 23 alcohólicos estudiados, se obtuvo un 69.56% con valores del ACE normales; el valor máximo de elevación fue 5.73 ng/ml para el 30.44% restante (tabla No. 1). Se analizó un grupo de 11 fumadores, encontrándose que el 72.72% no presentó elevación del ACE; el valor máximo fue 4.42 ng/ml, para los que si la presentaron (tabla No. 1).

Se estudiaron las muestras de pacientes con diferentes tipos de afecciones hepáticas benignas: paludismo, cirrosis, hepatitis (activa y no activa) y síndrome icterico. Para el grupo de 55 pacientes con paludismo, se obtuvo un 85.45% con valores normales; el valor máximo del grupo que presentó valores elevados fue de 14 ng/ml (tabla No. 1 y Figura No.

1). De los 31 casos con síndrome icterico, el 77.41% no presento elevación del ACE y el valor máximo del grupo restante fue 7 ng/ml. Se estudiaron 3 casos de cirrosis activa de los cuales 2 presentaron un promedio de elevación de 5,45 ng/ml. Se analizaron 21 pacientes con hepatitis y en ninguno de ellos se presentaron valores superiores a 3 ng/ml. Se cuantificaron los valores del ACE en los sueros de 31 pacientes toxémicas embarazadas, encontrandose el 93.55% de las pacientes con valores normales. De los 20 recién nacidos estudiados el 75% presento niveles normales. El valor máximo para el 25% restante fue de 7 ng/ml.

Se hizo una relación de especificidad para cada uno de los grupos anteriores, encontrando que la especificidad global de la prueba fue del 90%. Con esto se mide la capacidad de la prueba para descartar falsos positivos, es decir, que de 100 personas clínicamente sanas o con algún proceso inflamatorio benigno, tan solo 10 pueden presentar elevación del ACE, pero siempre por debajo de 10 ng/ml. (tabla No. 2). Para los controles clínicamente sanos como para los pacientes con hepatitis, la especificidad fue de 1.

En la figura No. 2 se presenta una comparación entre los valores máximos del ACE para los grupos de personas normales, alcohólicos, fumadores, ancianos, pacientes con enfermedades benignas y con carcinomas de colon y recto, en la cual se

aprecia que los valores para las enfermedades benignas no sobrepasa los 14 ng/ml, mientras que, los de carcinomas de colon y recto llegan hasta los 1800 ng/ml.

Se estudiaron 181 pacientes con neoplasias del tracto gastrointestinal, de los cuales 55 presentaban adenocarcinoma de colon, 115 de recto y 11 carcinoma escamoceiular de ano. La edad promedio de estos pacientes fue de 56.7 años; en la figura No. 3 se aprecia la distribución por edades y por estadio clínico. De los pacientes estudiados el 56.91% fueron mujeres, encontrándose que se no presenta diferencia significativa en la elevación del ACE entre hombres y mujeres (figuras Nos. 4 y 5).

Se comprobó que el ACE se elevó en un 73.48% de los pacientes en cualquier momento del curso de la enfermedad, dando una sensibilidad del 75%. Se encontró que el ACE fue más sensible para el carcinoma de recto que para el carcinoma de colon, pero esto podría deberse a que fue mayor el número de pacientes con carcinoma de recto en este estudio.

Se establecieron cinco grupos por niveles del ACE así: de 0 a 3 ng/ml, de 3.01 a 10 ng/ml, de 10.01 a 30 ng/ml, de 30,01 a 50 ng/ml y mayores de 50 ng/ml, esto con el fin de determinar la asociación entre la evolución del tumor y el nivel del ACE. Se obtuvo que, en los estadios B1 y B2, tanto de

pacientes con carcinoma de colon como de recto, se presentó un 35% de pacientes con valores de ACE elevados, mientras que en los estadios C1, C2 y D se encontró un 65% con valores anormales del ACE (figura No. 6). Se realizó la prueba chi-cuadrado en la cual se planteó como hipótesis nula (H_0) que la clasificación Astler - Coller no influye en el valor del ACE y como hipótesis alterna (H_A) que a mayor diseminación del tumor según dicha clasificación, mayor valor del ACE. Se rechazó la H_0 con un nivel de significación de 0,05, aceptándose la H_A planteada.

El 63% de las metástasis y recidivas se detectaron por elevaciones del ACE, con un promedio de tres meses previos al diagnóstico clínico (rango de 1 a 11 meses). La sensibilidad del ACE para la detección de metástasis fue del 87%.

Los siguientes casos muestran diversos comportamientos de la variación en los niveles del ACE.

Caso 1. Paciente con carcinoma de colon (B2), cuyo nivel de ACE previo al tratamiento era elevado. Se le practicaron cirugía y radioterapia. Posteriormente los niveles del ACE descendieron hasta valores normales, encontrándose clínicamente asintomática (figura No. 7).

Caso 2. Paciente de sexo femenino, con un adenocarcinoma de

recto no mucoproducción moderadamente diferenciado (B1), con valores del ACE normales previos al tratamiento (falso negativo). Se le practicaron cirugía, radioterapia y quimioterapia. Entre los 6 y los 17 meses siguientes presentó valores elevados que luego descendieron a niveles normales. El valor del antígeno se incrementó dos meses antes de la detección clínica de una metástasis pulmonar (figura No. 8).

Caso 3. Paciente de sexo masculino de 58 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de recto mucoproducción bien diferenciado, que presentó un valor de ACE normal (falso negativo) previo a cualquier tratamiento. Se le practicaron una cirugía inicial, una de "segunda mirada" ("second look") y radioterapia, permaneciendo asintomático y con valores del ACE normales durante trece meses. Se inició una elevación progresiva del ACE, 11 meses antes de la detección clínica de metástasis hepática y pulmonar (figura No. 9).

Caso 4. Paciente de sexo masculino de 58 años, quien presentó un valor de ACE previo a cualquier tratamiento de 60.30 ng/ml (verdadero positivo); se le practicó cirugía descendiendo los niveles del ACE a la normalidad, permaneciendo asintomático durante 21 meses. El antígeno se elevó progresivamente desde el mes 18 (20 ng/ml) detectándose una recidiva 6 meses después. El último antígeno fue de 550 ng/ml, cuando fue declarado intratable (figura No. 10).

Caso 5. Paciente de sexo femenino de 55 años con adenocarcinoma bien diferenciado infiltrante de recto (B1), con valor de ACE inicial de 12.09 ng/ml, a quien se le practicaron radioterapia y cirugía. Los valores del ACE se normalizaron, permaneciendo asintomática durante 18 meses. El ACE empezó a elevarse 6 meses antes de la detección clínica de metástasis a pelvis, a hígado y a vagina, llegando a valores de 1800 ng/ml, cuando fue declarada intratable (figura No. 11).

Caso 6. Paciente de sexo femenino de 55 años con un adenocarcinoma no mucoproduccion moderadamente diferenciado infiltrante de recto, quien presentó un valor inicial de ACE de 10.05 ng/ml; se le practicó una cirugía y presentó resistencia a la radioterapia y quimioterapia. Los valores de antígeno fueron fluctuantes pero siempre elevados. Falleció a los 20 meses (figura No. 12)

DISCUSION

En este estudio se encontró que, para el grupo de personas clínicamente sanas, los valores del ACE estuvieron entre 0 y 3 ng/ml. Dentro del grupo de pacientes con enfermedades benignas, se encontraron valores de ACE que no sobrepasaron en promedio los 10 ng/ml, lo cual confirma los resultados obtenidos por diversos autores (4,10,67).

Se encontró que se presenta elevación del ACE (figura No. 1), en pacientes palúdicos, lo cual no se encuentra reportado en la literatura pero podría corroborar el papel del hígado en el metabolismo del ACE, ya que como se sabe, el hemoparásito causante de la enfermedad, cumple parte de su ciclo vital en el hígado del huésped. Además, sugiere la posibilidad de que la malaria podría ser uno de los factores que predisponen al individuo para desarrollar posteriormente carcinoma; teniendo presente que el cancer es de origen multifactorial, ya que se presenta mayor inestabilidad cromosómica en zonas de malaria.

El hecho de que no se presenten elevaciones en casos de hepatitis activa y no activa, podría indicar que se ha mejorado en alto grado la técnica, pues con el desarrollo en los últimos años de anticuerpos monoclonales altamente purificados que reconocen, con gran especificidad, la determinante antigénica del ACE producido por la célula

tumoral, aumentando su valor como ayuda en el diagnóstico, evitando falsos positivos. La especificidad de la prueba en este grupo fue del 100% (tabla No. 2). La especificidad global fue del 90%.

Para los pacientes con cirrosis, se presentó una especificidad muy baja, en comparación con lo reportado en la literatura (55), tal vez debida al número tan reducido de casos que se analizaron.

Para los grupos de fumadores, alcohólicos y ancianos se encontraron valores altamente afines a los reportados por varios autores (4,19,30,67).

Se encontró que de las mujeres toxémicas embarazadas un 94% presentó valores del ACE normales, lo cual corrobora la alta especificidad de la prueba.

Se presentó mayor sensibilidad del ACE para pacientes con carcinoma de recto que para los de colon, lo cual podría deberse a que el número de pacientes fue mayor en el primer grupo. Es de notar que casi todos los pacientes con carcinoma de colon llegan al Instituto Nacional de Cancerología con tratamiento previo, al contrario de los pacientes con carcinoma de recto, dificultando así los estudios comparativos.

Los valores máximos del ACE para el 70% de los pacientes en estadios B1 y B2 se agruparon entre 0 y 10 ng/ml. Los casos que presentaron valores superiores a los 10 ng/ml, se debió a que presentaron complicaciones clínicas (metástasis y/o recidivas). En los estadios avanzados C1, C2 y D se presentó un 61% de los pacientes con valores del ACE por encima de 10 ng/ml, es decir, que el ACE se asocia con la evolución de la masa tumoral así: a mayor valor del ACE mayor diseminación del tumor con un nivel de significancia para la prueba chi cuadrado de 0.05. Esto es muy importante como ayuda en la clasificación del paciente ya que valores hasta de 10 ng/ml se asocian con estadios B1 y B2, valores hasta de 20 ng/ml se asocian con estadio C1, valores hasta de 50 ng/ml se asocian con estadio C2 y valores por encima de 50 ng/ml se asocian con estadio D. Se observó que valores superiores a 100 ng/ml se asociaron a una evolución tumoral que implicó desde invasión a órganos cercanos hasta metástasis.

Se observó que valores superiores a 3 ng/ml, previos a cualquier tratamiento indican un peor pronóstico, lo cual hace concluir que se debería hacer un seguimiento muy cercano del paciente, pues el tumor tiene alta probabilidad de ser más agresivo.

Con respecto a las terapias, se comprobó que el ACE es una

herramienta muy útil para el clínico ya que, si el ACE permanece elevado luego de un mes de realizada una cirugía, se puede sugerir la realización de una cirugía de "segunda mirada", pues aunque el paciente permanezca asintomático, si tiene valores elevados, podría tratarse, en la mayoría de los casos, de una metástasis y/o recidiva, que se podría tratar a tiempo. Hay que tener en cuenta que el metabolismo del ACE es lento, presentando niveles circulantes elevados durante un mes, sin que se evidencie de la presencia de recidivas o metástasis. Por esto se sugiere que sea monitorizado el antígeno cada mes durante el primer año de tratamiento y luego cada tres meses (9).

Cuando el paciente presenta elevaciones permanentes del ACE, paralelas a la quimioterapia, mostrarían una resistencia del tumor a este tratamiento, lo cual haría necesario contemplar la posibilidad de un cambio a una terapia más agresiva o a la suspensión de la misma.

Este estudio sugiere que la población expuesta a una enfermedad parasitaria como la malaria, podría desarrollar con cierta facilidad, una predisposición a procesos neoplásicos.

CONCLUSIONES

- Los valores obtenidos para la población normal (menor o igual a 3 ng/ml) y para las enfermedades inflamatorias (rango de 3.01 - 7ng/ml) concuerdan con los reportados en la literatura. Valores superiores a los 10 ng/ml indican actividad tumoral.

- Las técnicas empleadas para la detección del ACE en suero, presentaron una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90% dando una alta confiabilidad en la prueba.

- Se presentó mayor número de mujeres con adenocarcinomas de colon y recto en este estudio, aunque no hubo diferencias significativas en los niveles del ACE entre hombres y mujeres.

- El valor del ACE se relaciona con la clasificación Astler - Coller así: a mayor valor de ACE, mayor grado de diseminación del tumor, con una significancia estadística de 0.05.

- El ACE permite detectar en un 63% de los pacientes, recidivas y/o metastasis con un promedio de tres meses previo a su diagnóstico clínico y un rango de variación de 1 a 11 meses, con una sensibilidad del 87%.

- La monitorización del ACE, en los pacientes a quienes se les está aplicando alguna terapia, es muy útil para evaluar la respuesta a la misma.

- Se recomienda hacer un estudio monitorizando el ACE en pacientes con paludismo y haciendo un seguimiento a largo plazo, para determinar la predisposición de dichos individuos para desarrollar carcinomas.

TABLA No. 1

RELACION DE VALORES DE ACE EN GRUPOS ESTUDIADOS.

GRUPO	No.	VALORES DE ACE		RANGO DE ACE	
	PERS.	<=3 %	>3 %	MIN.	MAX.
Controles	100	100.00	0.00		
Ancianos	16	87.50	12.50	<=3	7.97
Fumadores	11	72.72	27.28	<=3	4.42
Alcohólicos	23	69.57	30.43	<=3	5.73
Enf. benignas					
Paludismo	55	85.45	14.54	<=3	14.00
Cirrosis	3	33.33	66.66	<=3	5.50
Hepatitis					
Activa					
y no activa	21	100.00	0.00		
S. Ictérico	31	77.42	22.58	<=3	7.00
Neonatos	20	85.00	15.00	<=3	7.00
Toxémicas	36	93.55	6.45	<=3	5.00

TABLA No. 2
ESPECIFICIDAD DEL ACE

GRUPO	ESPECIFICIDAD DEL ACE	
Control	100/100	1.00
Ancianos	14/ 16	0.87
Fumadores	8/ 11	0.73
Alcohólicos	16/ 23	0.70
<u>Enf. benignas</u>		
Paludismo	47/ 55	0.86
Hepatitis	21/ 21	1.00
S. Ictérico	24/ 31	0.77
Toxémicas	29/ 31	0.94
Neonatos	17/ 20	0.85
ESPECIFICIDAD	277/311	0.90

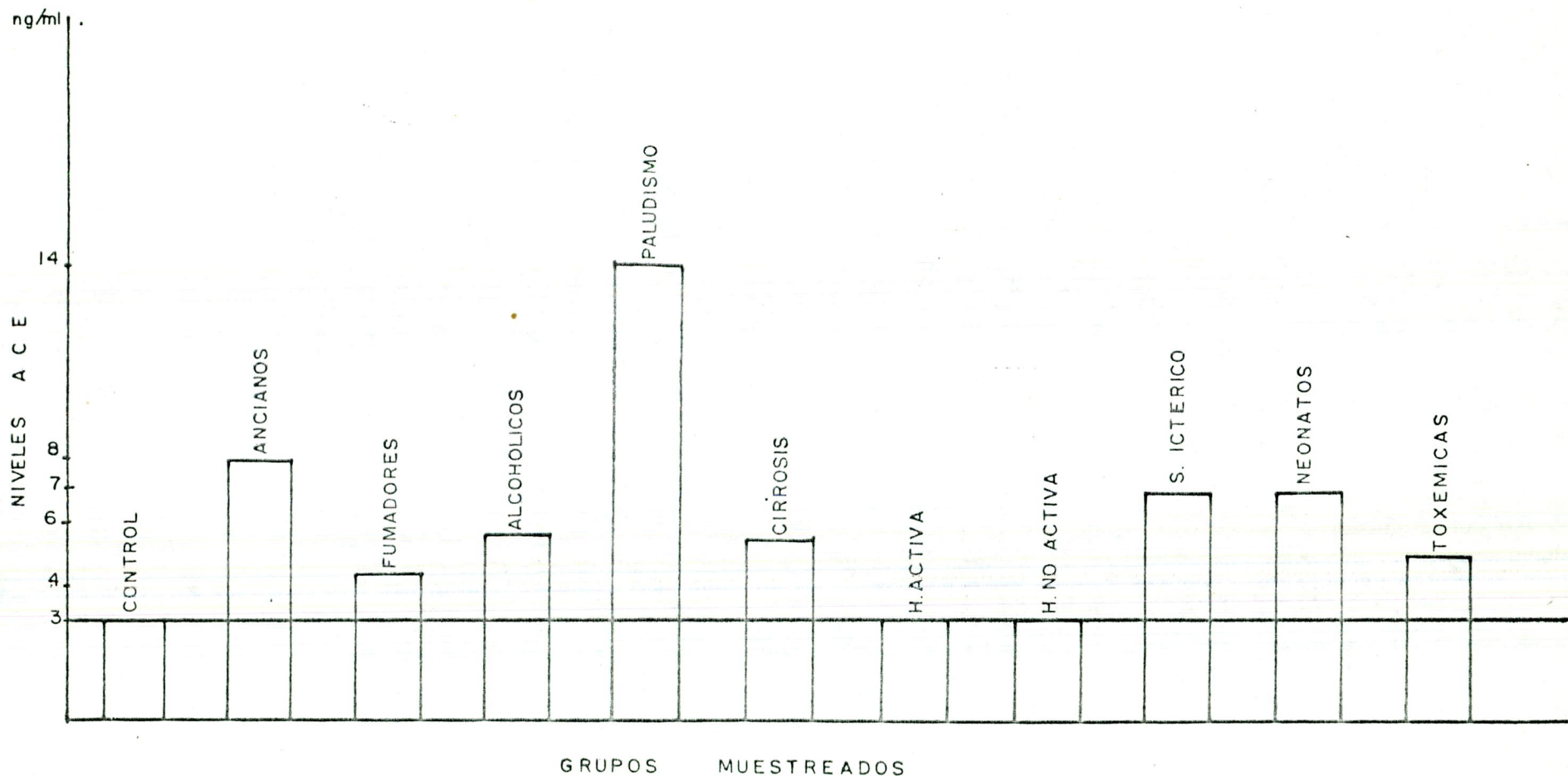


Figura No. 1. Valores del ACE de los grupos con enfermedades benignas, controles, ancianos, fumadores y alcohólicos, en donde se aprecia que el máximo valor fue de 14 ng/ml.

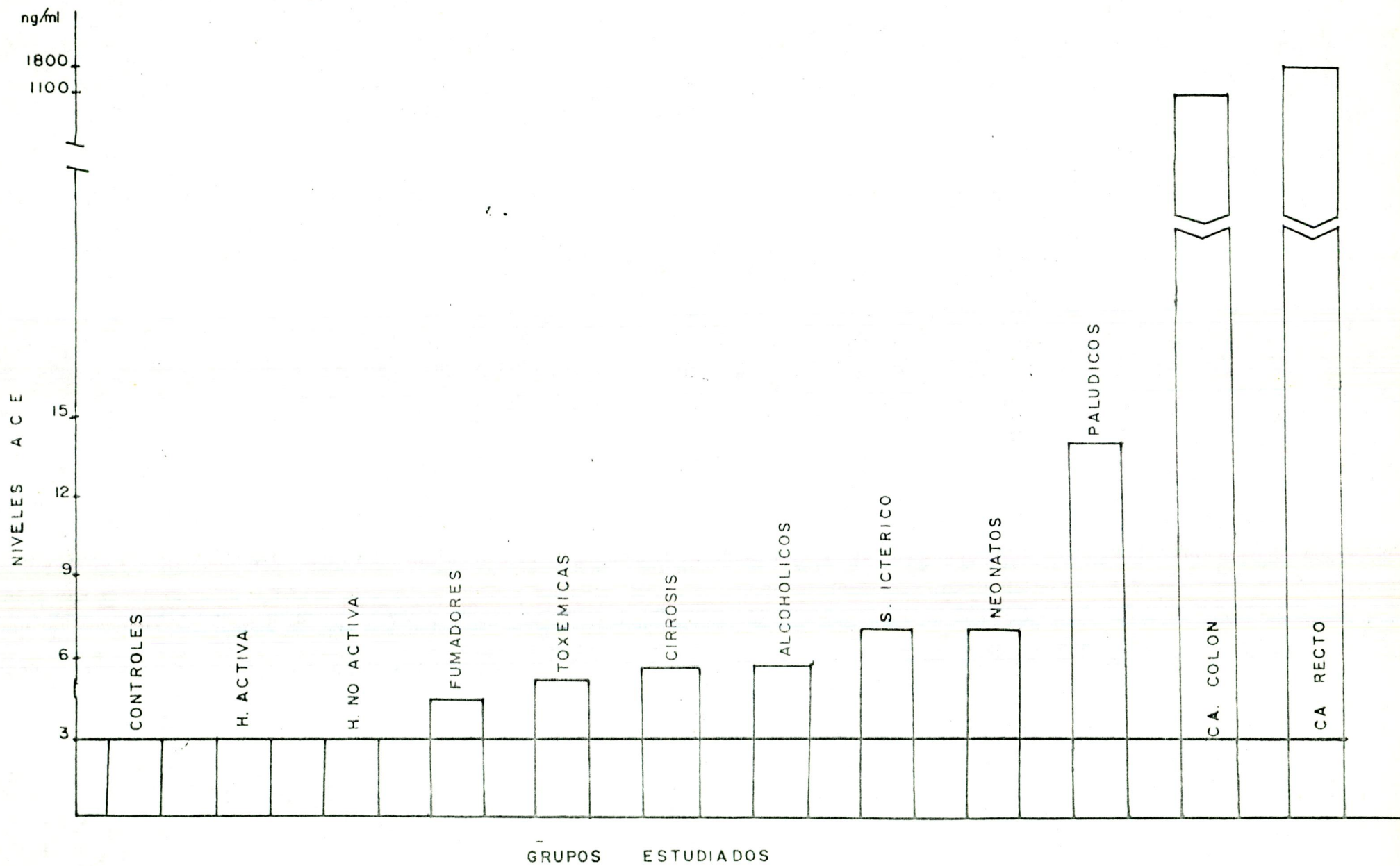
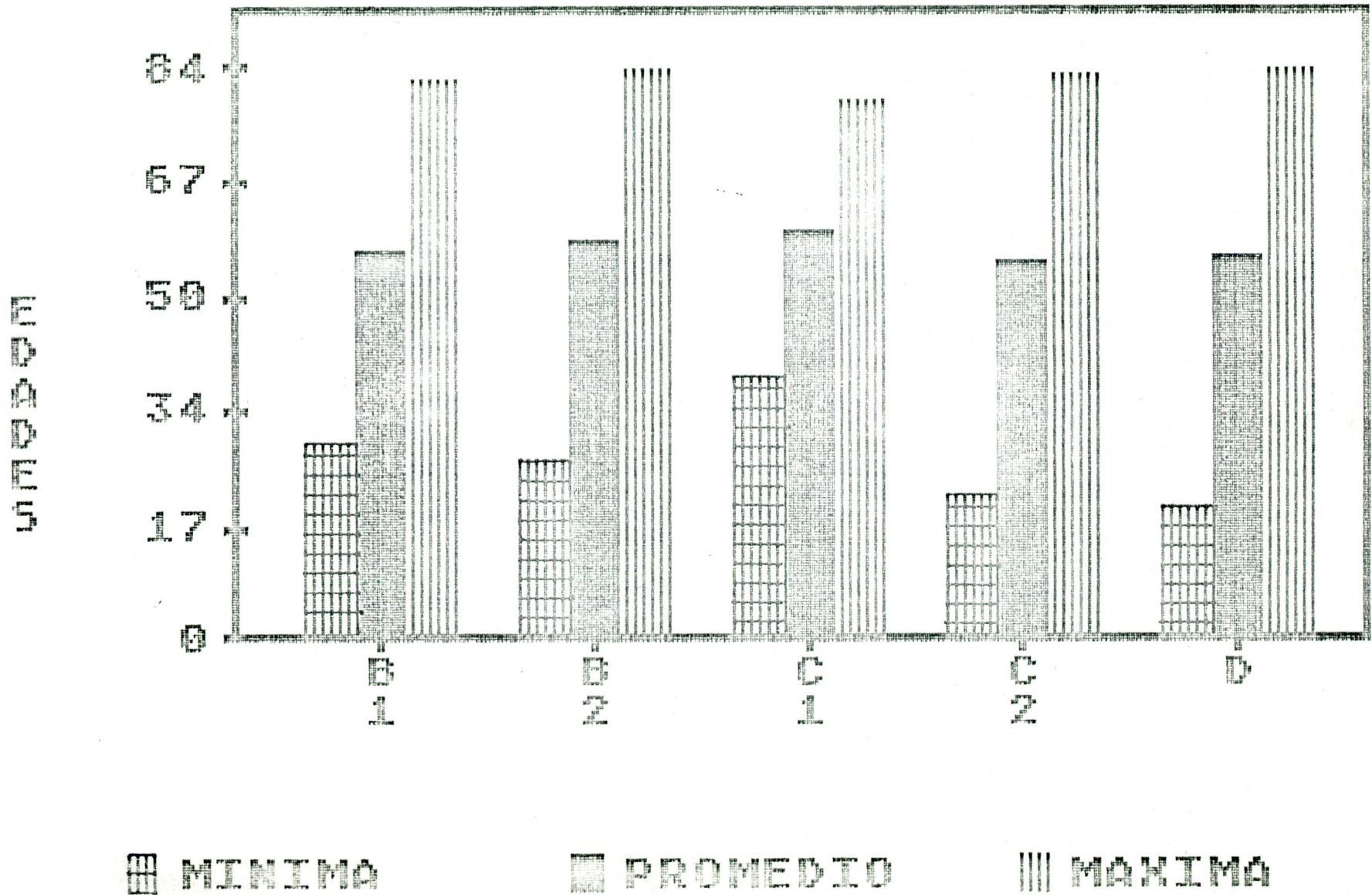
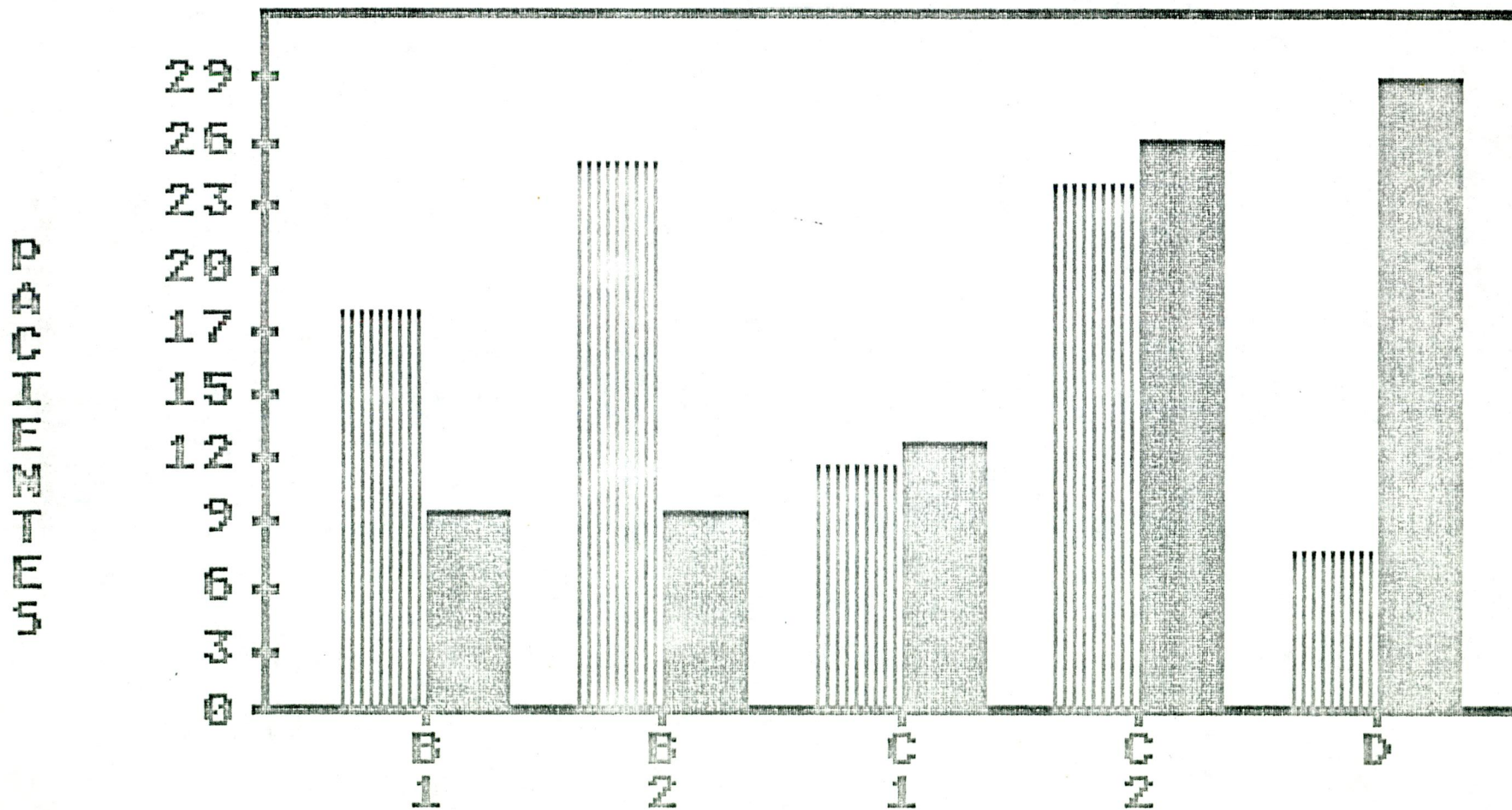


Figura No. 2. Comparación de los niveles del ACE de los grupos de enfermedades benignas y de los grupos de carcinomas.

EDADES DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA



VALORES DEL ACE POR ASTLER-COLLER



CLAS. ASTLER-COLLER
 ||| ACE ≤ 10 ■ ACE > 10

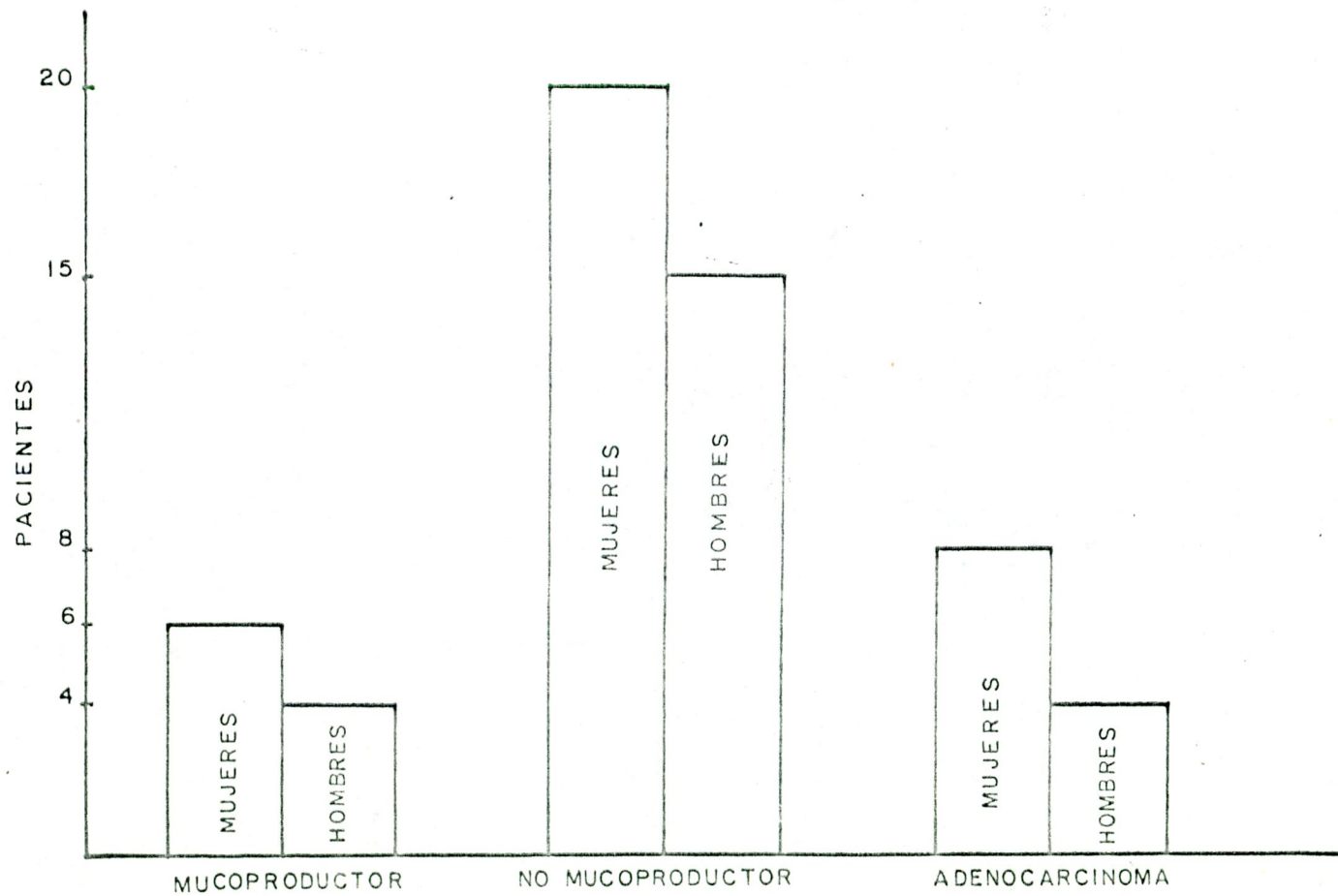
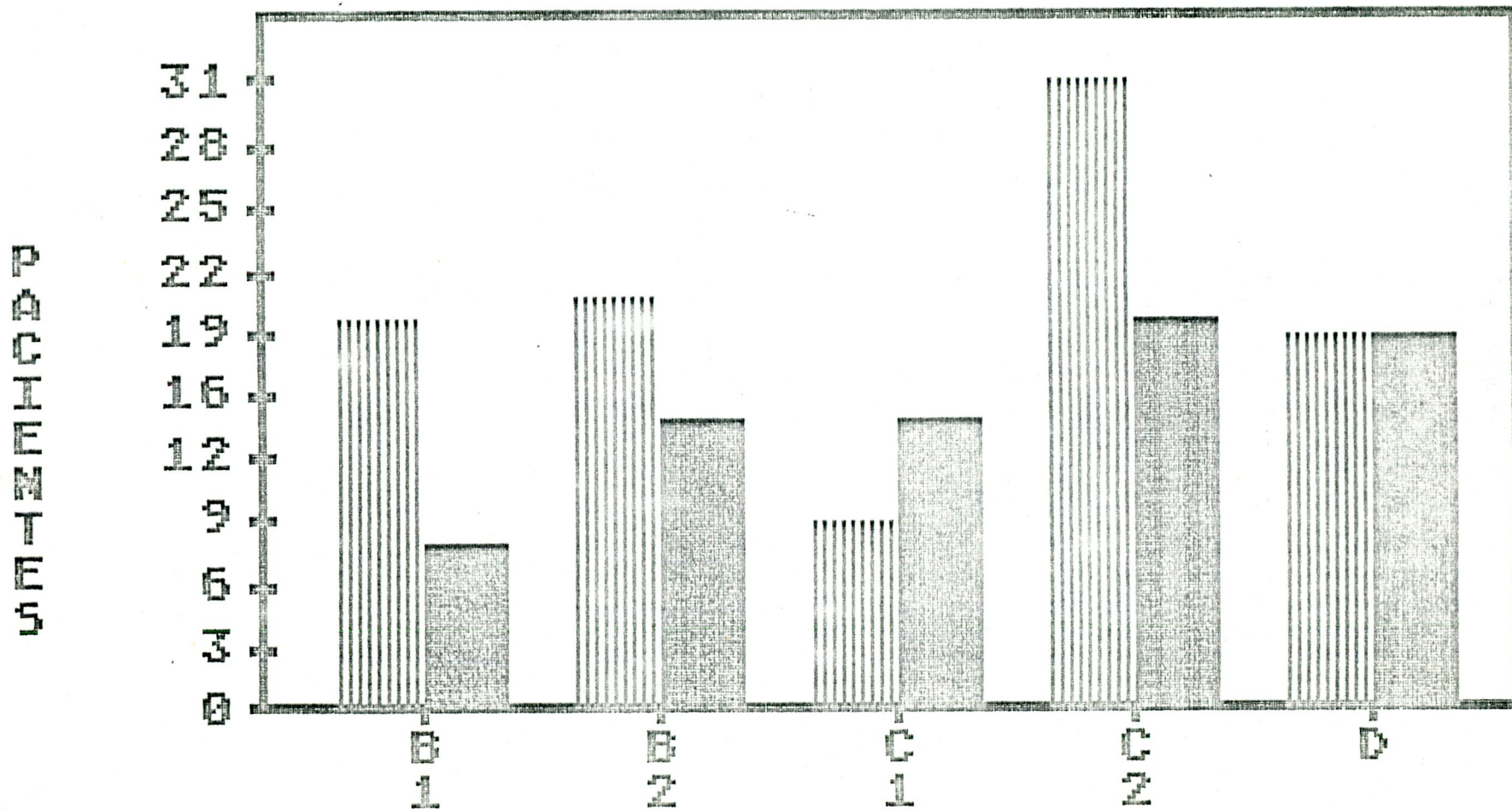


Figura No. 5. Para este estudio se aprecia un mayor número de mujeres, tanto para carcinoma de de colon como de recto.

CA. DE COLON Y RECTO INCIDENCIA POR SEXOS



CLAS. ASTLER-COLLER
 ||| MUJERES ■ HOMBRES

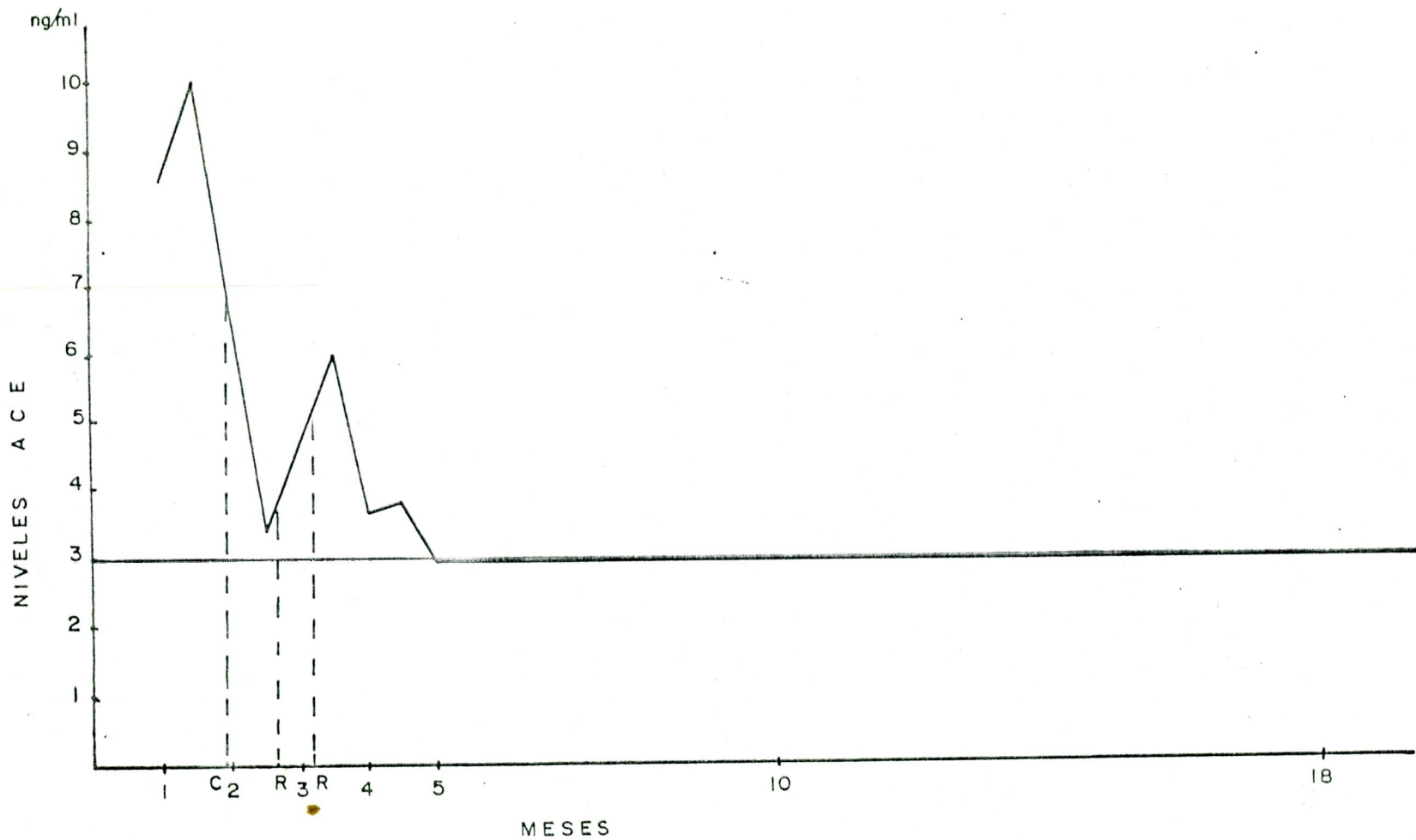


Figura No. 7. CASO No. 1. Paciente que reaccionó bien al tratamiento y cuyos niveles del ACE se asocian con su evolución clínica.

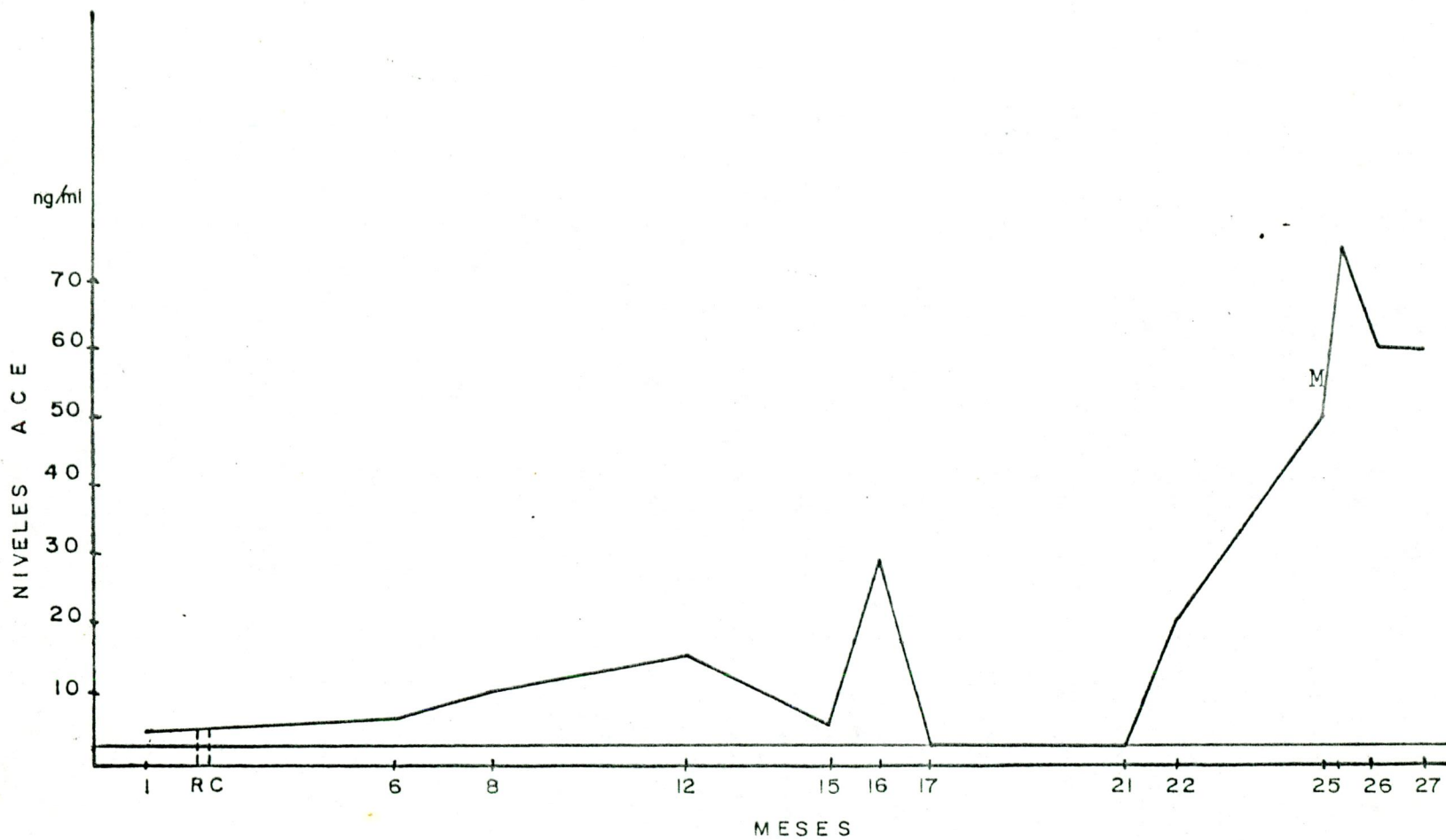


Figura No. 8. CASO No. 2. Paciente que mostró un aumento en los niveles del ACE dos meses antes de la detección clínica de la metástasis.

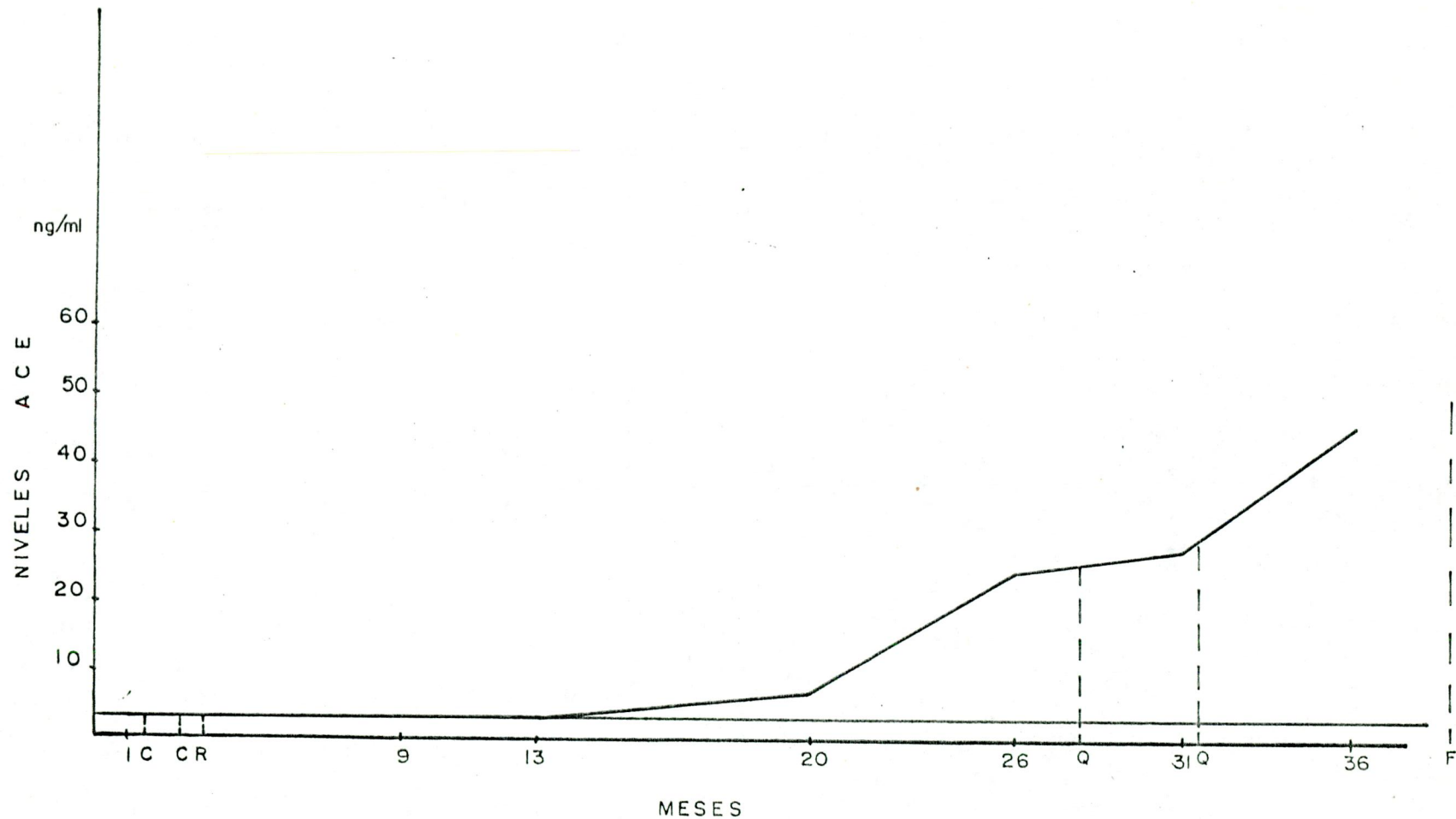


Figura No. 9. CASO No. 3. Paciente con adenocarcinoma de recto quien inicialmente presentó valores del ACE negativos (falso negativo) y 11 meses antes de detectar clínicamente una metástasis, se elevaron los valores del ACE.

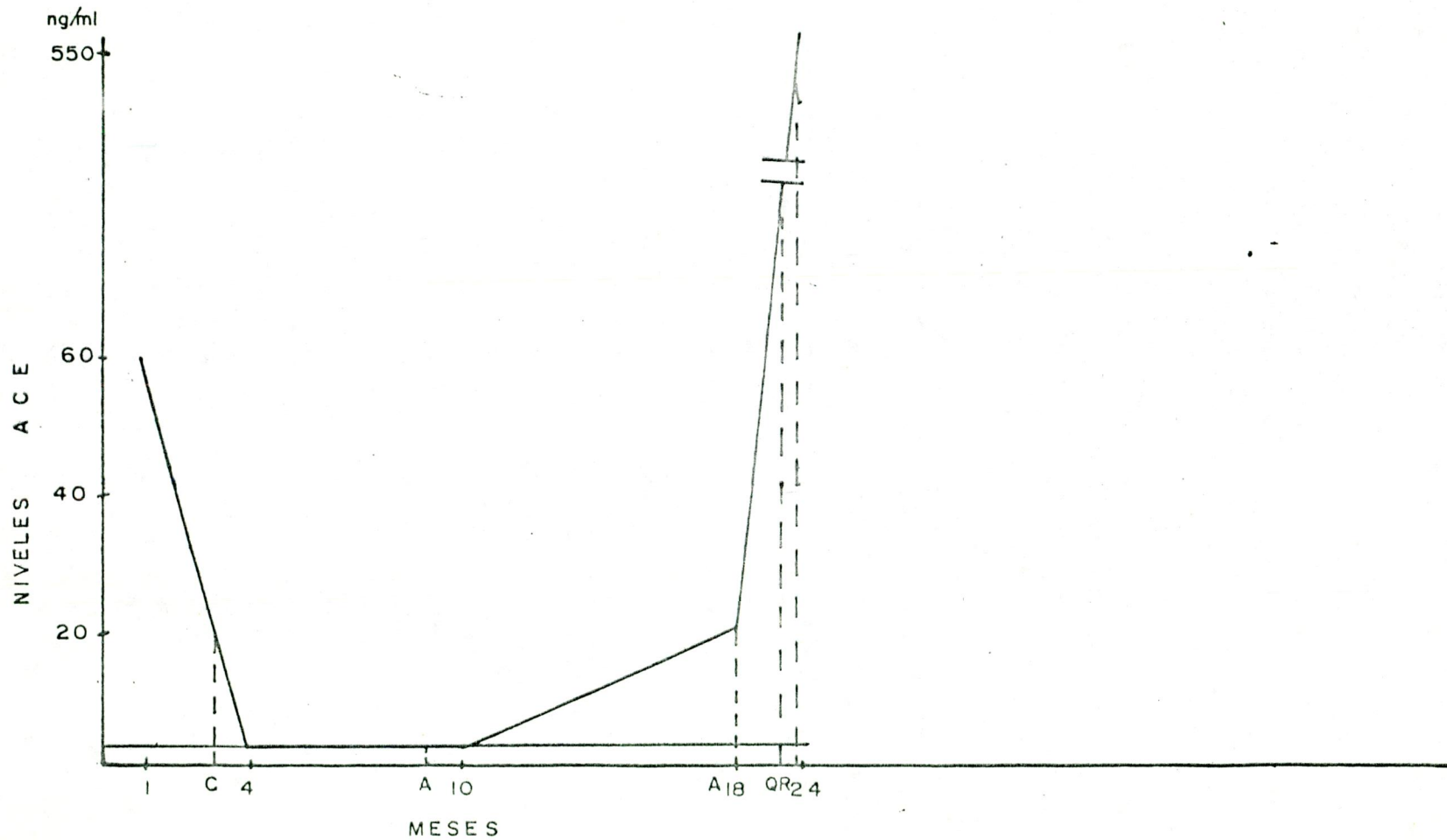


Figura No. 10. CASO No. 4. Paciente con valor del ACE elevado previo al tratamiento, quien a los 18 meses presentó recidiva y elevación simultánea del marcador.

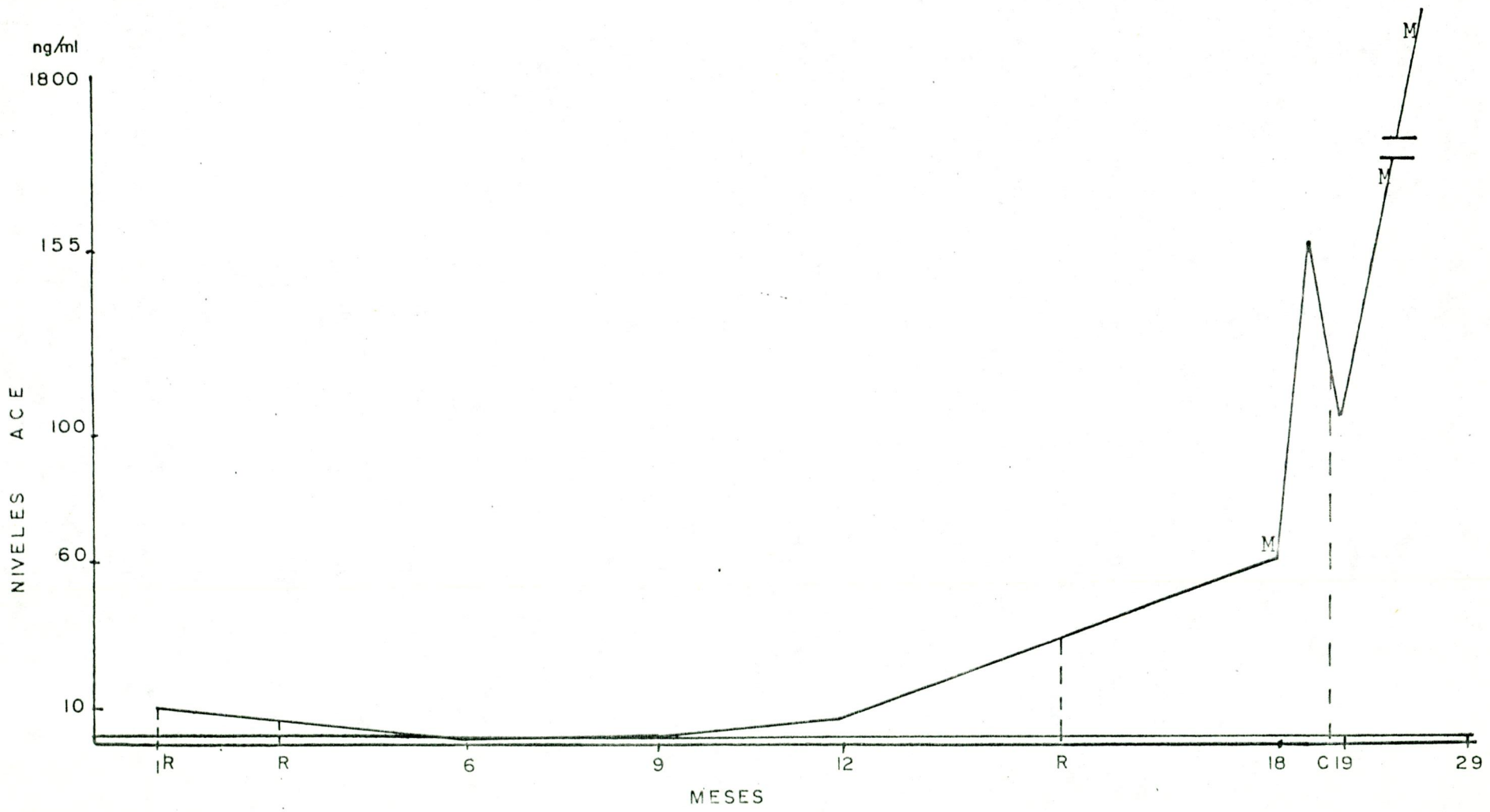


Figura No. 11. CASO No. 5. Paciente con un incremento progresivo y permanente desde 6 meses antes de ser detectada una metástasis pélvica.

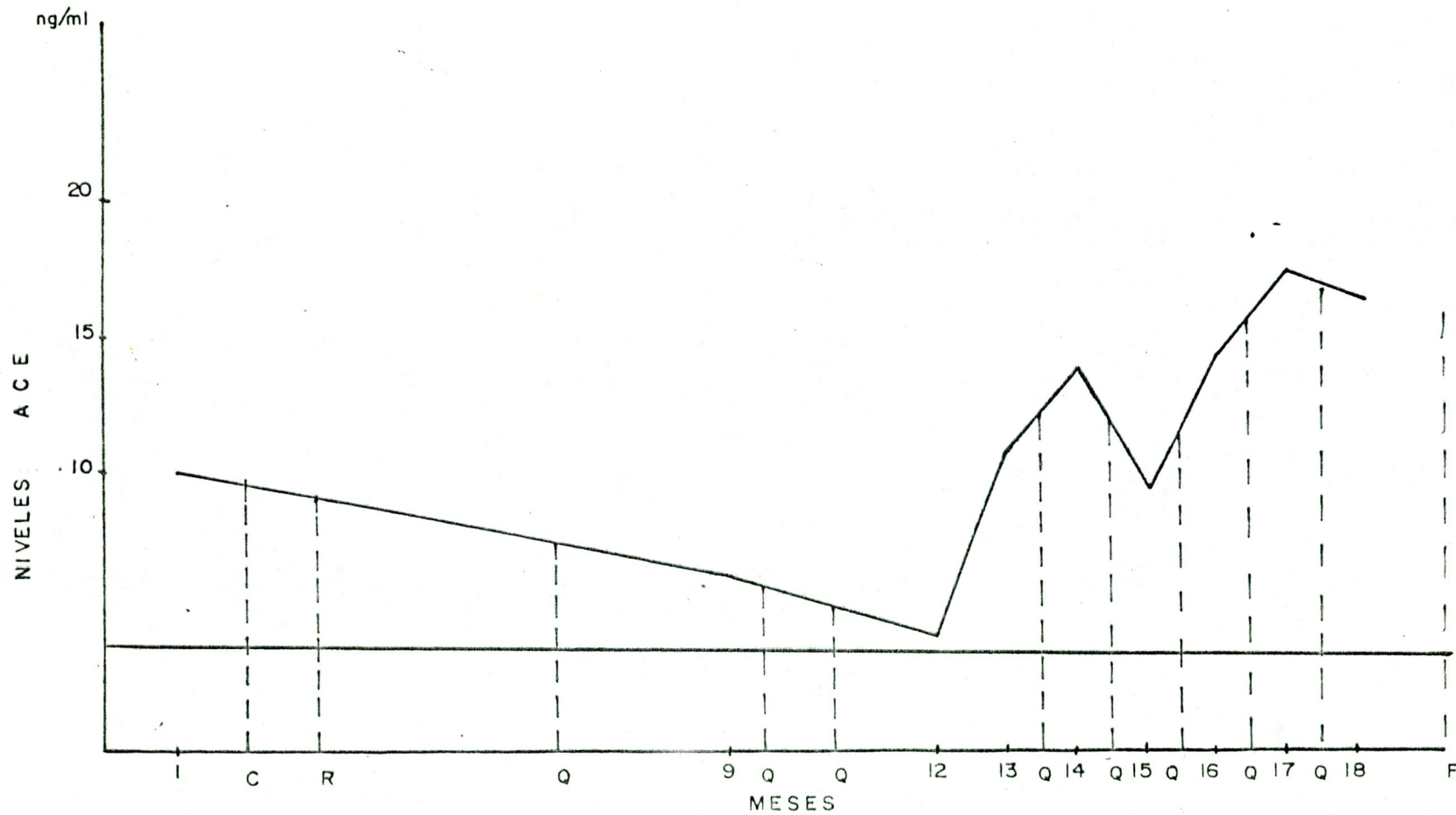


Figura No. 12. CASO No. 6. Paciente resistente a las terapias, con niveles del ACE elevados y que fallece a los 20 meses.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELEV, G L. (1968). Production of embryonal serum-globulin by hepatoma; review of experimental and clinical data. *Cancer Res.* 28: 1344 - 1350.
2. ADYNAK, E. M. et al. (1970). A fetal antigen in human tumor detected by an antibody in the serum of cancer patients. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res* 11: 22.
3. AHNEN, D.J. et al (1982). Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer, abnormal distribution of CEA on the surfaces of colon cancer. *Cancer* 49: 2077 - 2090.
4. ALEXANDER, J.C, SILVERMAN, N.A, CHRETIEN, P.B (1976). Effect of age and cigarette smoking on the carcing embryonic antigen levels. *J of the American Med Assoc* vol 235: 1975 - 1979.
5. ALPERT, E. (1978). The immunochemical complexity of CEA *Cancer* 42: 1585 - 1588.
6. ALSABTI, E. (1979). Carcinoembryonic antigen (CEA) as prognostic marker in colonic cancer. *J. Surg. Oncol* 12: 127 - 129.
7. ANDERSON, H. A. et al (1978). Levels of CEA among vinyl chloride and polyvinyl chloride exposed workers. *Cancer* 42: 1560 - 1567.
8. ASSED, P.P. et al (1982). Simultaneous enzyme immunoassay of carcinoembryonic antigen in pleural effusion and serum. *Am. J. Path.* 77: 66 - 70.
9. ATTIYEH, F. F. et al (1981). Second-look laparotomy based on CEA elevations in colorectal cancer. *Cancer* 47: 2119 -2125.
10. BARTEL, A.H. et al (1980). Elevated carcinoembryonic antigen levels in teh milk of nursing mother with in operable breast cancer. *Cancer* 46: 2091 - 2092.
11. BEART, R. W. et al (1980). Postoperative screening of patients with carcinoma of the colon. Abstract. Meeting of the American Society of colon and rectal surgeons. Florida, May 11 - 15.
12. BIVINS, B.A. et al (1975). Carcinoembryonic antigen le-

- vels and tumor histology in colon cancer. Surg J. Res. 18: 257 - 261.
13. BOYD, C.R. et al (1975). Plasma CEA, tumor CEA and tumor histology. Abstract-clinical Congress of the American College of Surgeons 507 - 512.
 14. CALMETTES, C. et al. (1982). Calcitonin and carcinoembryonic antigen in poorly differentiated follicular carcinoma. Cancer 49: 2342 - 2348.
 15. CONSENSUS development conference. Carcinoembryonic antigen. Its role as a marker in the management of cancer. Summary of an NIH consensus statement. Br. Med. J. 282: 373 - 375.
 16. CONSTANZA, M. et al (1974). Carcinoembryonic antigen. Report of a screening study. Cancer 33: 583 - 590.
 17. DHAR, P. et al (1972). Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer. Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. JAMA 221:31-35.
 18. FAGNART, G.C, CAMBIASO, C.L et al. (1985). Prognostic value of concentration of pregnancy-specific beta 1-glycoprotein (SP1) in serum of patients with breast cancer. Int J Cancer; 35 (5): 541 - 544.
 19. FELBERG, N.T et al (1976). CEA family syndrome, abnormal carcinoembryonic antigen (CEA) levels in asymptomatic retinoblastoma family members. Cancer 37: 1397 -1402.
 20. FRITSCHÉ, H.A., TRUJILLO, J M, HORTOBAGYI (1985). Tumor markers in the clinical laboratory. The Cancer Bulletin vol 37 No. 2: 54 - 57.
 21. GITNICK, G. L. et al (1978). Carcinoembryonic antigen: transmission by blood products. Cancer 42: 1568 - 1573.
 22. GOLD, P. et al. (1965). Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med. 122: 467 - 481.
 23. GOLD, P, FREEDMAN, S.O (1965). Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 121: 439 - 462.
 24. GOLD, P. (1967). Circulating antibodies against carci-

- noembryonic antigens of the human digestive system
Cancer 20: 1663 - 1667.
25. GOLD, P. et al. (1978). Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical medicine historical perspectives. Cancer 42: 1399 - 1405.
 26. GOLD, P. et al. (1980). Historical development and potential uses of tumor antigens as markers of human cancer growth. Cancer Res. 40: 2973 - 2976.
 27. GOLDENBERG, D. et al (1982). Radioimmunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 40: 2984 - 2982.
 28. HAKOMORI, S et al. (1964). Isolation of a glycolipid contained fucose, galactose, glucose, and glucosamine from human cancerous tissue. J. Biol. Chem. 239 - PC 3606 PC 3607.
 29. HALL, R.R. et al. (1973). Carcinoembryonic antigen and urothelial carcinoma. Br. J. Urol. 45: 88 - 92.
 30. HANSEN, H.J. et al (1974). Carcinoembryonic antigen. Hum. Paths. 5: 139 - 147.
 31. HINE, K.R. et al (1980). Radioimmunodetection of gastrointestinal neoplasms with antibodies to carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 40: 2993 - 2996.
 32. HIRSZFELD, L. et al. (1932). Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal- und krebserkranktem Gewebe. H. Vorläufige Mitteilung: Menschenembryo und Menschenembryo. Z. Immunitätsforsch Allerg Klin Immunol 75: 209 - 216.
 33. HOROWITZ, A.T. et al (1983). The use of carcinoembryonic antigens for identification of human tumor cells in malignant effusions. Oncology 40: 18-25.
 34. IONESCU, G. et al. (1976). Carcinoembryonic antigen bladder carcinoma. J. urol 115: 46 - 48.
 35. ISHIKAWA, N. et al. (1976). Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen. Br. J. Cancer 34: 111 - 115.
 36. JAUTZKE, G. et al. (1982). Immunohistochemical demonstration of carcinoembryonic antigen (CEA) and its correlation with grading and staging on tissue section of urinary bladder carcinomas. Cancer 50:2052

2056.

37. JONG, B. M. et al (1981). Prognostic significance of CEA in breast cancer a statistical study. *Cancer Clin. Oncol.* Vol 17, 12: 1307 - 1313.
38. KANDA, Y, ISHII, M. (1985). Clinical investigation of basic fetoprotein (BFP) and carcinoembryonic antigen (CEA) in stomach cancer and lung cancer. *Gan No Rinsho*; 31(6 Suppl): 600 - 605.
39. KOCH, M. et al (1977). Carcinoembryonic antigen three years experience in cancer clinic. *Cancer Med Assoc J.* 116: 769 - 771.
40. KOCH, M. et al (1979). Predictive value of plasma CEA in patient with colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 12: 319 - 325.
41. KRUFY, J. et al. (1968). Physicochemical studies of the carcinoembryonic in antigens of the human digestive system. From the McGill University Medical of the Montreal General Hospital, Montreal 25 Quebec, Canada. 387 - 398.
42. LIM, C.N. et al (1980). Value of serial CEA determinations in a surgical adjuvant trial of colorectal and gastric carcinoma. *J. Surg Oncol* 14: 275-280.
43. LIVINGSTONE A.S. et al (1974). Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch. Surg.* 109: 259 - 263.
44. LOSERFD, P. et al (1971). Demonstration of an antigen common to several variates of neoplasia. *The New Engl. J. of Med.* 138 - 141.
45. LOKICH, J.J. (1982). Plasma CEA levels in small cell lung cancer. *Cancer* 50: 2154 - 2156.
46. MARIANI, G. et al (1980). Serum CEA monitoring in the follow-up of colorectal cancer patients with negatives preoperative serum CEA. *Eur. J. Cancer* 16: 1099 - 1104.
47. MARTIN, E.W. et al (1975). CEA as an adjunct in the diagnosis and prognosis of colorectal carcinomas. *Rev. Surg* 32: 214 - 217.
48. MARTIN, E. et al. (1976). Carcinoembryonic antigen (Clinical and historical aspects). *Cancer* 37:62-81.

49. MARTIN, E.W. et al (in press). Carcinoembryonic antigen levels from prognosis and follow-up of right and left colon carcinomas. *J. Surg. Pres.*
50. McCARNEY, W. H. et al (1978). Carcinoembryonic antigen assay: an adjunct to liver scanning hepatic metastases detection. *Cancer* 42: 1457 - 1462.
51. MEEKER, W.R. et al (1973). Clinical evaluation of carcinoembryonic antigen test. *Arch Surg* 187: 266 - 274
52. MELIA, W. M. et al (1981). Plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 48: 1004 - 1008.
53. MERRIL W.W. et al. (1981). Quantitation of carcinoembryonic antigen in the lung lining fluid of normal smokers and nonsmokers. *Am. Rev. Resp. Dis.* 123: 29 - 31.
54. MINTON, J. P. (1982). Colon cancer. Special surgical considerations. *Cancer* vol 50 No. 1: 11.
55. MOORE, T. et al (1972). Carcinoembryonic antigen in liver disease. *Gastroenterology* 63: 8894.
56. NORMAN, R.J, LOWINGS, C. et al. (1985). Human chorionic gonadotrophin and subunits-heterogeneity in serum of male patients with tumours of the genital tract *Clin Endocrinol (Oxf)*; 23 (1): 25 - 34.
57. OBRIEN, J. M. et al (1981). Immunocytochemical localization of carcinoembryonic antigen in benign and malignant colorectal tissue. *Am. Soc. Cl. Path.* 283-289.
58. PRESSMAN, D. (1980). The development and use of radio-labeled antitumor antibodies. *Cancer* 40: 2960-2964
59. PRIMUS, J.F et al. (1980). Immunological considerations in the use of goat antibodies to carcinoembryonic antigen for the radioimmunodetection of cancer. *Cancer Res.* 40: 2979 - 2983.
60. REYNOSO, G. et al (1972). Carcinoembryonic antigen in patients with tumors of the urogenital tract. *Cancer* 30: 144.
61. SHARIN, A. et al (1973). Carcinoembryonic antigen (CEA) correlation with chemotherapy for metastatic gas-

- trointestinal cancer. *Cancer Clin Res* 21: 983.
62. SHARIN, A. et al (1974). Carcinoembryonic antigen-correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Cancer* 33: 1239 - 1245.
 63. SHEVCHUK, M.M. et al. (1981). Carcinoembryonic antigen localitation in bening and malignant transitional epithelium. *Cancer* 47: 899 - 905.
 64. SHUSTER, J. et al. (1973). Metabolism of human carcinoembryonic antigen in xenogeneic animals. *Cancer Res.* 33: 65 - 68.
 65. SLAYTER, H.S. et al. (1975). Electron microscopy and physical characterization of the carcinoembryonic antigen. *Biochemistry* 14: 2323 - 2330.
 66. STAAB, H.J. et al (1978). Slope analysis the postoperative CEA in time course and its possible application as an aid in diagnosis of disease progression in gastrointestinal cancer. *Am J Surgical* 136: 322 - 327.
 67. STEVENS, D.P. et al (1973). Increased carcinoembryonic antigen in heavy smokers. *Lancet* 2: 1238 - 1239.
 68. STEWART, A.M. et al (1974). Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients; serum levels and disease progress. *Cancer* 33: 1246 - 1252.
 69. STONEHILL, E.H. et al. (1970). Retrogenic expression: The reappearance of embryonal antigens in cancer cells. *Nature* 228: 370 - 372.
 70. TATSUTA, M. et al (1980). Carcinoembryonic antigen in gastric juice as an aid in diagnosis of early gastric cancer. *Cancer* 46: 2686 - 2692.
 71. THYSS, A, SCHNEIDER, M et al. (1985). Reevaluation of alkaline phosphatase measurement during Hodgkin's disease by electrophoretic isoenzyme separation. *Br J Cancer*; 52 (2): 183 - 187.
 72. TORMEY, D.C. et al. (1975). Biological markers in breast carcinoma. Incidence of abnormalities of CEA, HCG, three polyamines and three mirror nucleosides. *Cancer* 35: 1095 - 1100.
 73. WAGENER, C.H. et al. (1981). Localization and concentra

tion carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal tumors: correlation with CEA levels in plasma. Inc. vol 67, 3: 539 - 546.

74. WAHREN, B. et al (1975). Measurement of urinary CEA-like activity. Cancer 36: 1940 - 1945.
75. WAHREN, B. et al (1978). Carcinoembryonic antigen and other tumors markers in tissue and serum of plasma of patients with primary mamary carcinoma. Cancer 42: 1870 - 1878.
76. WANG, N. et al. (1979). Absence of carcinoembryonic antigen-lyke material in mesothelioma. (An immunohistochemical differentiation from other lung cancers). Cancer 44: 937 - 943.
77. WITESKY, E (1930). Serologischen Spezifitat des Carcinomwes. Klim Wpchenshr. 9: 58 - 63.
78. YACHI, A. et al. (1978). Immunochemical studies of human lung cancer antigens soluble in 50 per cent saturated amonium sulfated. J. Natl. Cancer Inst. 40: 23.
79. ZAMCHECH, N. et al (1972). Immunologic diagnosis and prognosis of human digestive tract cancer. Cancing embryonic antigens. N. Engl. J. Med. 286: 83 - 86.

CLASIFICACION ASTLER-COLLER

PARA ADENOCARCINOMA DE COLON Y RECTO

ESTADIO	INFILTRA	GANGLIOS	METASTASIS
A	Mucosa	-	-
B1	Mucosa	-	-
	Muscular	-	-
	Y pared		
B2	Pared	-	-
	(a través)		
C1	Pared	+	-
	(Solamente)		
C2	Pared	+	-
	(a través)		
D	Otros órganos		+

Instituto Nacional de Cancerología



INC002230