

# Rendimiento del antígeno carcinoembrionario como prueba diagnóstica del cancer colorrectal

Effectiveness of carcinoembryonic antigen to diagnose colorectal cancer

Desempenho do antígeno carcinogênico embrionário como teste diagnóstico do câncer colorretal

Daniel González González<sup>1</sup>, Gabriela Wagner<sup>2</sup>, Luis Ruso Martínez<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** el antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador tumoral de seguimiento y no una prueba de tamizaje y diagnóstico en cáncer colorrectal (CCR). Sin embargo, en la práctica clínica habitual se continúa solicitando con fines de diagnóstico inicial.

**Objetivo:** evaluar el rendimiento del CEA para el diagnóstico de CCR en el Hospital Maciel y en la Cooperativa Médica de Florida, en el período 2000-2019.

**Material y método:** se trata de un estudio prospectivo de evaluación del CEA como prueba diagnóstica del CCR. Los criterios de inclusión fueron: 1) videocolonoscopia total en los usuarios sin CCR y videocolonoscopia total o parcial para aquellos con CCR y la confirmación histológica de adenocarcinoma; 2) contar con determinación de CEA dentro de los 30 días previos o posteriores a la videocolonoscopia, y 3) para la estadificación, el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica y la confirmación histológica de metástasis a distancia. El número de casos incluidos se determinó por un mínimo de diez casos en cada celda de la tabla de contingencia.

**Resultados:** se analizaron 211 casos. El análisis general determinó una sensibilidad de 33,6%, especificidad 70,4%, valor predictivo positivo (VPP) 69,1%, valor predictivo negativo (VPN) 35%, exactitud 45,9%. Para el estadio II, sensibilidad 18,8%, especificidad 70,4%, VPP 30%, VPN 56,2%, exactitud 49,5%. Estadio III: sensibilidad 31,6%, especificidad 70,4%, VPP 36,4%, VPN 65,8%, exactitud 56,8%. Estadio IV: sensibilidad 65%, especificidad 70,4%, VPP 55,3%, VPN 78,1%, exactitud 68,4%.

**Conclusiones:** el CEA como prueba de confirmación diagnóstica del CCR muestra un bajo rendimiento, siendo aun menor en estadios precoces de la enfermedad.

**Palabras clave:** Antígeno carcinoembrionario  
Neoplasias colorrectales  
Diagnóstico  
Tamizaje

**Key words:** Carcinoembryonic antigen  
Colorectal Neoplasms  
Diagnosis  
Screening

1. Profesor titular de Clínica Quirúrgica. Jefe del Servicio de Cirugía de COMEF.

2. Asistente de Clínica Quirúrgica.

3. Profesor titular de Clínica Quirúrgica.

Clínica Quirúrgica 3. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Hospital Maciel. Cooperativa Médica de Florida.

Cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Maciel.

Correspondencia: Daniel González. Correo electrónico: danielalfredogg@gmail.com

Recibido: 7/5/2020

Aprobado: 13/1/2021

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

## Introducción

En Uruguay, el cáncer es responsable del 24,6% de los fallecimientos y el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia y el segundo en mortalidad en hombres, con una tasa de 38,31 y 19,12/100.000 habitantes, respectivamente, y el segundo en incidencia y mortalidad en el sexo femenino con tasas de 27,82 y 12,78/100.000 habitantes, respectivamente<sup>(1)</sup>.

Está bien establecido el valor del CEA para el seguimiento del CCR; por lo tanto, debe solicitarse una vez realizado el diagnóstico y previo al comienzo del tratamiento como punto de referencia inicial<sup>(2-4)</sup>. En nuestro país, en la práctica clínica habitual, aún se observa que el CEA se solicita como prueba diagnóstica e incluso de tamizaje<sup>(5)</sup>.

En relación con esto, el presente estudio tiene como objetivo general evaluar el rendimiento del CEA para el diagnóstico del CCR en dos centros hospitalarios, uno de la capital (Hospital Maciel) y otro del interior (Cooperativa Médica de Florida), abarcando un período de 19 años (2000 - 2019), y como objetivos específicos determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y eficacia del CEA en forma general y específica para cada estadio de la enfermedad.

## Material y método

Se trata de un estudio prospectivo que evalúa el rendimiento de una prueba diagnóstica. La población estuvo constituida por los usuarios de ambos centros, a los cuales se les realizó dosificación de CEA y fibrocolonoscopia en el período comprendido por el estudio.

Para determinar el estadio de la enfermedad se consideraron aquellos casos que fueron operados o que se confirmó una metástasis a distancia mediante biopsia y estudio anatomopatológico.

Se incluyeron todos los casos que cumplían con los criterios establecidos. Se determinó que el número de casos incluidos tendría un mínimo de diez casos en cada celda de la tabla de contingencia, tal como lo establece Sánchez Pedraza<sup>(6)</sup>.

Fueron incluidos todos los pacientes adultos (mayores de 15 años), a quienes se les realizó videocolonoscopia en el período considerado que cumplieron los siguientes requisitos: 1) videocolonoscopia total en los usuarios sin CCR y videocolonoscopia total o parcial para aquellos con CCR y la confirmación histológica de adenocarcinoma; 2) contar con determinación de CEA dentro de los 30 días previos o posteriores a la videocolonoscopia, y 3) para la estadificación, el informe anatomopatológico de la pieza quirúrgica y la confirmación histológica de metástasis a distancia. Fueron excluidos del presente estudio: 1) aquellos casos en que la video-

**Tabla 1.** Valores de CEA en usuarios con y sin CCR.

	Cáncer colorrectal	No cáncer colorrectal	Total
CEA elevado	47	21	68
CEA normal	93	50	143
Total	140	71	211

colonoscopia fue parcial en los usuarios sin CCR o los evaluados únicamente con colon por enema; 2) las variedades histológicas diferentes a adenocarcinoma; 3) los cánceres de colon a los cuales se les realizó la determinación del CEA posteriormente al tratamiento quirúrgico; 4) pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y pólipos intestinales; 5) los cánceres de recto que recibieron tratamiento neoadyuvante, y 6) videocolonoscopías con informes de mala preparación colónica.

El análisis se realizó mediante la utilización de una calculadora de pruebas diagnósticas.

## Resultados

Se analizaron 211 casos clínicos de los cuales 140 tenían diagnóstico histológico de CCR a través de la biopsia endoscópica y 71 con fibrocolonoscopia total sin CCR. La totalidad tenía determinación de CEA.

La distribución de los valores de CEA se muestra en la tabla 1. Se destaca que su valor estuvo elevado en 33,5% de los pacientes con diagnóstico de CCR y en 29,5% de las personas sin CCR.

En referencia al análisis por estadio de la enfermedad, precisamos que no se efectuó para el estadio 0, ya que no hubo casos, y tampoco para el estadio I, pues tampoco hubo casos con valores de CEA por encima del rango normal. También fueron excluidos del análisis aquellos casos en los cuales no fue posible estadificarlos por no haber sido operados, por ser irresecables o no haber accedido al informe anatomopatológico.

El número de casos incluidos para el análisis en cada estadio se muestra en las tablas 2, 3 y 4.

Los resultados del análisis se presentan en la tabla 5.

## Discusión y comentarios

Los marcadores tumorales son ampliamente utilizados para evaluación y control de pacientes con cáncer. Si bien existe un importante nivel de evidencia que establece el uso de nuevos biomarcadores para la detección precoz del CCR, marcadores conocidos, como el CEA, han sido extensamente evaluados en relación al diagnóstico y manejo del CCR<sup>(7)</sup>.

**Tabla 2.** Valores de CEA en usuarios sin CCR y con CCR. Estadio II.

	Cáncer colorrectal	No cáncer colorrectal	Total
CEA elevado	9	21	30
CEA normal	39	50	89
Total	48	71	119

**Tabla 4.** Valores de CEA en usuarios sin CCR y con CCR. Estadio IV.

	Cáncer colorrectal	No cáncer colorrectal	Total
CEA elevado	26	21	47
CEA normal	14	50	64
Total	40	71	111

El CEA es una glicoproteína producida por las células columnares y caliciformes en el colon normal, así como en el CCR, y tiene una vida media entre 3 a 11 días<sup>(8)</sup>. El CEA monoclonal (mCEA) puede ser expresado por una amplia variedad de adenocarcinomas, incluyendo los que se originan en el colon, y continúa siendo un componente importante en la evaluación de los CCR<sup>(9)</sup>. Tan<sup>(10)</sup>, en un metaanálisis basado en 20 estudios, muestra que el CEA es un marcador con elevada especificidad, aunque con baja sensibilidad en condiciones de recurrencia. Aun así, el CEA es ampliamente utilizado como marcador tumoral junto con la clínica, la imagenología y la endoscopia para seguimiento de los CCR<sup>(9)</sup>. De hecho, es considerado el de mayor rendimiento costo-efectividad para detectar recidivas posquirúrgicas<sup>(11)</sup> y la mejor opción para monitorizar la enfermedad diseminada durante la terapia sistémica<sup>(12)</sup>.

Como resultados del presente estudio, se observan los bajos valores de exactitud y rendimiento del CEA considerando la totalidad de los casos analizados, así como cuando se los discriminó por estadio. Estas cifras son menores a las comunicadas por Carvajal<sup>(13)</sup>, cuyos valores de sensibilidad y especificidad fueron 79,9% y 88,2%, respectivamente. Lo mismo ocurrió cuando se las comparó con los resultados de López<sup>(14)</sup>, quien analizó los diversos parámetros de acuerdo al rango de valores de CEA. Determinó que la sensibilidad y el VPN disminuyen en rangos superiores de CEA, ocurriendo lo contrario con la especificidad y el VPP. Dichos valores oscilaron: sensibilidad entre 31% y 75%; especificidad

**Tabla 3.** Valores de CEA en usuarios sin CCR y con CCR. Estadio III.

	Cáncer colorrectal	No cáncer colorrectal	Total
CEA elevado	12	21	33
CEA normal	26	50	76
Total	38	71	109

**Tabla 5.** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud del CEA en general y discriminado por estadio.

	Total	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Sensibilidad	33,6%	18,8%	31,6%	65%
Especificidad	70,4%	70,4%	70,4%	70,4%
VPP	69,1%	30%	36,4%	55,3%
VPN	35%	56,2%	65,8%	78,1%
Exactitud	45,9%	49,5%	56,8%	68,4%

entre 57% y 97%; VPP entre 42% y 83%, y finalmente el VPN entre 77% y 85%.

El resultado de nuestro análisis es coincidente con la opinión de diversos autores<sup>(15-22)</sup>, que han postulado la utilidad del CEA como prueba de seguimiento del CCR y no como prueba de tamizaje o confirmación diagnóstica, ya que las pruebas de tamizaje requieren una alta sensibilidad y para la confirmación diagnóstica una alta especificidad<sup>(23)</sup>, criterios que como acabamos de demostrar en nuestro trabajo, el CEA no cumple. Estos conceptos son avalados por el trabajo de Fletcher<sup>(24)</sup>, quien determinó una sensibilidad de 36% y especificidad de 87% en los estadios A y B de Dukes, calificando estos valores como inaceptablemente bajos y de escaso valor como prueba de tamizaje.

Estos consideraciones realizadas previamente se vinculan a que el CEA puede elevarse en otros cánceres, por ejemplo, el de estómago, pulmón, endometrio, páncreas, vejiga, mama, ovario; pero, además, en enfermedades no oncológicas: cirrosis, hepatitis crónica activa, ictericia obstructiva, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera péptica, pólipos intestinales, pancreatitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica y tabaquismo, entre otras (habiéndose comunicado que hasta un 8% de los fumadores presenta cifras superiores a 8 o 10 ng/ml)<sup>(25)</sup>.

El presente estudio permite concluir que el CEA, como prueba de confirmación diagnóstica del CCR, mues-

tra un bajo rendimiento, que se hace más evidente en los estadios precoces de la enfermedad.

## Summary

**Introduction:** carcinoembryonic antigen (CEA) is a tumor marker used for follow up rather than a screening and diagnostic test for colorectal cancer (CCR). However, it continues to be requested in the regular clinical practice for initial diagnosis.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of CEA to diagnose colorectal cancer at Maciel Hospital and Cooperativa Medica de Florida Hospital from 2000 to 2019.

**Method:** prospective study to evaluate CEA as a diagnostic test for colorectal cancer. The following inclusion criteria were used: 1) total videocolonoscopy in all users without CLC and total or partial videocolonoscopy for those with CRC and histologic confirmation of adenocarcinoma; 2) CEA determination within 30 days before or after videocolonoscopy and 3) for the purpose of staging, pathology report of the surgical piece and histological confirmation of distant metastases. The number of cases included was defined by a 10-case minimum in each cell of the contingency table.

**Results:** 211 cases were analysed. The general analysis revealed 33.6% sensitivity, 70.4% specificity, VPP 69.1%, VPN 35%, accuracy 45.9%. In the case of staging II, sensitivity was 18.8%, specificity 70.4%, VPP 30%, VPN 56.2%, accuracy 49.5%. In the case of staging III, sensitivity 31.6%, specificity 70.4%, VPP 36.4%, VPN 65.8%, accuracy 56.8%. In the case of staging IV, sensitivity 65%, specificity 70.4%, VPP 55.3%, VPN 78.1%, accuracy 68.4%.

**Conclusions:** CEA evidences low effectiveness to diagnose colorectal cancer, and it is still less effective in early stages of the disease.

## Resumo

**Introdução:** o antígeno carcinogênico embrionário (CEA) é um marcador tumoral de acompanhamento e não um teste de rastreamento e diagnóstico em câncer colorretal (CRC). No entanto, na prática clínica de rotina, continua a ser solicitado nos diagnósticos iniciais.

**Objetivo:** avaliar o desempenho do CEA no diagnóstico de câncer colorretal nos Hospitais Maciel de Montevideu e da Cooperativa Médica de Florida, no período 2000-2019.

**Material e método:** este é um estudo prospectivo avaliando o CEA como teste diagnóstico para câncer colorretal. Os critérios de inclusão foram: 1) videocolonosopia total em usuários sem CCR e videocolonosopia total ou parcial naqueles com CCR e confirmação histológica de adenocarcinoma; 2) determinação do CEA 30 dias antes ou após a videocolonosopia e 3) es-

tadiamento, laudo anatomopatológico da peça cirúrgica e confirmação histológica de metástases à distância. O número de casos incluídos foi determinado por um mínimo de 10 casos em cada célula da tabela de contingência.

**Resultados:** foram analisados 211 casos. A análise geral determinou uma sensibilidade de 33,6%, especificidade 70,4%, VPP 69,1%, VPN 35%, precisão 45,9%. Para o estágio II, sensibilidade 18,8%, especificidade 70,4%, PPV 30%, NPV 56,2%, precisão 49,5%. Estágio III, sensibilidade 31,6%, especificidade 70,4%, PPV 36,4%, NPV 65,8%, precisão 56,8%. Estágio IV, sensibilidade 65%, especificidade 70,4%, PPV 55,3%, NPV 78,1%, precisão 68,4%.

**Conclusões:** o CEA como teste de confirmação diagnóstica do câncer colorretal apresenta baixo desempenho, sendo ainda menor nos estágios iniciais da doença.

## Bibliografía

1. **Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer.** Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2011-2015. Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2017. Montevideo: CHLC, 2019. 61p. Disponible en: <http://www.comisioncancer.org.uy> [Consulta:5 febrero 2020].
2. Antígeno carcinoembrionario. En: Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Programa Nacional de Prevención del Cáncer. Muse IM, Masetti D, Sosa Basaistegui MA, Suarez Hinojosa L, Terradas ML, eds. Manual de oncología para el primer nivel de atención. Montevideo: Del Este Sol, 2008. 88p.
3. **ASCO; Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al.** ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5313-27.
4. **Sturgeon CM, Dubby MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW et al.** National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008; 54(12):e11-79.
5. **González González D, Ruso Martínez L.** Criterio de solicitud del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el Hospital de Florida (julio 2012-julio 2013). *Rev Méd Urug* 2016; 32(2):98-103.
6. **Sánchez Pedraza R, Echeverry Raad J.** Aspectos sobre diseño y tamaño de muestra en estudios de pruebas diagnósticas. *Rev Fac Med UN Col* 2001; 49(3):175-80.
7. **Kim NH, Lee MY, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, et al.** Serum CEA and CA 19-9 levels are associated with the presence and severity of colorectal neoplasia. *Yonsei Med J* 2017; 58(5):918-24.

8. **Zhang SY, Lin M, Zhang HB.** Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(8):9404-9.
9. **Nikolouzakis TK, Vassilopoulou L, Fragkiadaki P, Sapsakos TM, Papadakis GZ, Spandidos DA, et al.** Improving diagnosis, prognosis and prediction by using biomarkers in CRC patients (Review). *Oncol Rep* 2018; 39:2455-72.
10. **Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP.** Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol* 2009; 18:15-24.
11. **Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousová M, Holubec L, et al.** Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guideline update. *Int J Cancer* 2014; 134: 2513-22.
12. **Lech G, Slotwinsky R, Slodkowiak M, Krasnodêbski IW.** Colorectal cancer tumor markers and biomarkers: recent therapeutic advances. *World J Surg* 2016; 22(5):1745-55.
13. **Carbajal Garcés CF, Morales Clavijo M.** Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales. *Rev Méd (Cochabamba)* 2010; 21(1):86-97.
14. **López J, Hornig A, Molt F, Mariángel P, Avendaño R.** Antígeno carcinoembrionario preparatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorectal. *Cuad Cir* 2005; 19:22-6.
15. **Duffy MJ.** Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47(4):624-30.
16. **Sørbye H, Dahl O.** Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4466-7.
17. **Davis T, Arnold C, Rademaker A, Bennett C, Bailey S, Platt D, et al.** Improving colon cancer screening in community clinics. *Cancer* 2013; 119(21):3879-86.
18. **Téllez-Avila FI, García-Osogobio SM.** El antígeno carcinoembrionario: a propósito de un viejo conocido. *Rev Invest Clin* 2005; 57(6):814-9.
19. **Walsh JM, Terdiman JP.** Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003; 289(10):1288-96.
20. **Leddin D, Hunt R, Champion M, Cockeram A, Flook N, Gould M et al.** Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian Digestive Health Foundation: guidelines on colon cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(2):93-9.
21. **Iade B, Tchekmedyian A, Bianchi C, San Martín J, Raggio A, Rocha M, et al.** Recomendaciones de la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay para la detección precoz y el seguimiento del cáncer colorrectal. *Rev Méd Uruguay* 2003; 19(2):172-7.
22. **Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al.** 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1865-78.
23. **Ruiz de Adana Pérez R.** Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. *JANO* 2009; (1736):30.
24. **Fletcher RH.** Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104:66-73.
25. **Wilson AP, Van Dalen A, Sibley PE, Kasper LA, Durham AP, El Shami AS.** Multicentre tumour marker reference range study. *Anticancer Res* 1999; 19(4A):2749-52.

### Contribución de autores

Daniel González González, <https://orcid.org/0000-0003-3916-9201>. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de resultados, redacción y revisión crítica.

Gabriela Wagner, <https://orcid.org/0000-0002-8526-1685>. Concepción, ejecución, análisis, interpretación de resultados, y revisión crítica.

Luis Ruso Martínez, <https://orcid.org/0000-0003-4206-4304>.