

Utilidad clínica del Antígeno Carcinoembrionario (ACE), Tomografía convencional (TC) y PET-CT en el diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal recidivante

¹Tapia Baca J, MD; ¹Tapia Mejía J, MD; ²Maldonado Noboa I, MD; Urquiza Romo D, MD;

³Martínez Núñez A, MD; ³Segura Fernández G, MD; Troya Zuleta A, M.Sc;

Villacís Mora P, MD.

¹Unidad de Coloproctología | Hospital Carlos Andrade Marín

²Unidad de Oncología | Hospital Carlos Andrade Marín

³Unidad de PET – CT | Hospital Carlos Andrade Marín

Enviado: 4-11-2015 | Aceptado: 22-06-2016

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal constituye una de las neoplasias más frecuentes en el mundo. Métodos de laboratorio como el antígeno carcinoembrionario(ACE) y de imagen, como la tomografía convencional (TC) o la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) están disponibles para vigilar la recurrencia de esta patología. El objetivo del estudio es establecer la utilidad clínica de estas pruebas en el diagnóstico de cáncer colorrectal recidivante.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo que incluyó 36 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal estadios I, III y IV, con resección de metástasis única sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa y posterior manejo oncológico con seguimiento mayor a un año mediante ACE, TC y PET/CT.

Resultados: De 36 pacientes estudiados, 27 (75%) tuvieron recidiva tumoral. La mediana de edad fue 61 años y del tiempo de recidiva, 16 meses. En esta muestra, el PET/CT obtuvo los siguientes resultados: sensibilidad 96.3%, especificidad 88.9%, valor predictivo positivo 96.3%, valor predictivo negativo 88.9%, razón de verosimilitud positiva 8.7, razón de verosimilitud negativa 0.04.

Discusión: La mejor herramienta diagnóstica para determinar la recidiva del cáncer colorrectal fue el PET/TC, sin embargo, ninguna de estas pruebas resulta diagnóstica por sí sola y los resultados deben confirmarse con estudios histopatológicos y exámenes adicionales.

Palabras clave: Cáncer de colon, antígeno carcinoembrionario, tomografía, PET.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is one of the most prevalent tumors in the world. In the surveillance setting of recurrent colorectal cancer, laboratory test like carcinoembryonic antigen (CEA) and imaging tests like computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET/CT) are available. We performed this study to establish the predictive accuracy of these tests to an early identification of recurrent colorectal cancer.

Materials and Methods: Thirty six patients at stages I, III and IV, after single metastasis resection of colorectal cancer were identified. We assessed the utility of CEA, CT and PET-CT in the follow-up of these patients to improve the diagnosis of recurrent disease.

Results: Of 36 studied patients, 27 (75%) had recurrence; the median age was 61 year-old and the median lap-time 16 months. The PET/CT scan obtained the following results: sensitivity 96.7%, specificity 88.9%, positive predictive value 96.3%, negative predictive value 88.9%, positive likelihood ratio 8.7 and negative likelihood ratio 0.04.

Discussion: The best tool to make diagnosis of colorectal cancer and its recurrence is PET-CT, however, none of these tests could make the diagnosis by themselves. It has to be confirmed by histopathologic studies plus other exams.

Keywords: Cancer colon, Carcinoembryonic Antigen, Tomography, PET.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) constituye una de las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas en el mundo. Su incidencia en países desarrollados tiende a disminuir mientras que en países en vías de desarrollo se encuentra en aumento^{1,2}. En Ecuador, para el año 2010, el CCR ocupó, en cuanto a prevalencia, el sexto lugar entre las mujeres y el cuarto lugar entre los hombres, con una clara tendencia al incremento. Lo propio ocurrió con la incidencia³. Para el seguimiento oncológico de esta neoplasia, en el contexto de la vigilancia de recurrencias, disponemos de múltiples métodos de laboratorio y de imagen entre los que podemos incluir al antígeno carcinoembrionario (ACE), la tomografía convencional (TC) y la tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET/CT). No se puede considerar individualmente ningún método como diagnóstico, porque al combinarlos su eficacia aumenta sustancialmente¹.

El antígeno carcinoembrionario es un marcador del cáncer colorrectal, con 36% de sensibilidad y 87% de especificidad. En pacientes con cáncer colorrectal recidivante, el ACE tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 70%. Varía dependiendo del sexo y el consumo o no cigarrillos. Se espera que su descenso ocurra en los primeros meses post tabaquismo. La persistencia o el aumento son indicadores de actividad tumoral, y en pacientes que fueron sometidos a cirugía sugiere recidiva tumoral².

La fusión del PET SCAN y TC también llamada PET/CT cuya utilidad en la detección de recurrencias tumorales se ha documentado en varios tipos de tumores incluyendo el CCR. Valores como sensibilidad, especificidad y los valores predictivos no han sido medidos en nuestra muestra y se limitan a estudios realizados en otros países. La utilidad del PET-SCAN radica en el diagnóstico, identificación de la actividad tumoral, estadiaje, reestadiaje, y detección de metástasis, dependiendo de la indicación de la neoplasia, objeto del estudio³.

El propósito de esta investigación es establecer y comparar la capacidad predictiva de ACE, TC y PET/CT para detectar recidiva tumoral en pacientes con cáncer colorrectal, lo que permitiría sugerir el manejo más apropiado ante la sospecha de recurrencia. La detección temprana de la recurrencia tumoral de CCR podría permitir el inicio del tratamiento oncológico en fases más tempranas y posiblemente mejorar el pronóstico del paciente.

Materiales y métodos

En pacientes:

En el período 2013 a 2015, en la unidad de PET/CT del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM), de 1851 pacientes estudiados 90 fueron identificados

como portadores de cáncer colorrectal. Al clasificarlos por su estirpe histológica, el tipo más frecuente fue el adenocarcinoma en 89 pacientes. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión obtuvimos una muestra de 36 pacientes evaluables divididos en dos grupos: un grupo de pacientes con recidiva (n=27) y otro grupo de pacientes aparentemente sanos (n=9).

El grupo de estudio incluyó pacientes con antecedentes de adenocarcinoma colorrectal estadios I, II, III y IV (con resección de metástasis única) sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa. Estos recibieron tratamiento oncológico adyuvante u observación de acuerdo al siguiente esquema: Estadio I, observación; Estadio II, quimioterapia si presenta factores de alto riesgo; Estadio III, quimioterapia basada en fluoropirimidinas y oxaliplatin; y, Estadio IV con metástasis única, quimioterapia. A nivel de recto el tratamiento adyuvante consistió en quimioterapia y radioterapia concurrente. Todos los pacientes contaron con seguimiento mayor a un año y controles mediante ACE, TC y PET CT.

PET/TC:

Después de la administración intravenosa del radiofármaco 18FDG, en dosis calculadas según el índice de masa corporal del paciente, IMC<30: 0.12 mCi/kg/m²; IMC≥30: 0.14 mCi/kg/m², se obtuvieron imágenes desde el cráneo hasta el tercio medio de los muslos, con una cámara "Discovery VCT General Electric" mediante el protocolo de CT no diagnóstico de atenuación y localización anatómica. Se proporcionó el valor estandarizado de captación (SUV) máximo de las lesiones dominantes.

Existió una biodistribución fisiológica del radiofármaco en el sistema nervioso central, anillo de Waldeyer, sistema muscular, corazón y tejidos blandos, así como eliminación del mismo a través de riñones y vías urinarias.

Interpretación de las imágenes:

Los resultados de la tomografía convencional (TC) fueron interpretados por médicos radiólogos del servicio de imagen del HCAM y el informe de las imágenes archivado en la historia clínica de cada paciente. Los resultados se clasificaron como imagen normal o como imagen sugestiva de malignidad, para complementarla con otros estudios (**Figura 1**).

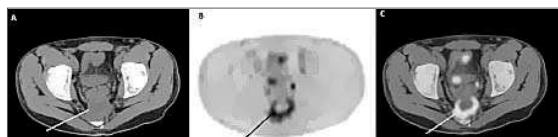


FIGURA 1. Paciente masculino, 33 años de edad, antecedentes de cáncer colorrectal resecado hace 1 año. Niveles de ACE elevados. TC: engrosamiento de la pared del recto (A). PET (B) y PET/CT (C): engrosamiento hipermetabólico de la pared del recto que sugiere actividad tumoral.

Los resultados del PET/CT fueron interpretados por dos médicos radiólogos especialistas de la unidad de PET/CT del HCAM (**Figura 2**). En base a estos informes, los resultados fueron clasificados como negativos cuando no detectaron captaciones sospechosas de malignidad, y positivos al encontrar focos hipermetabólicos del radiotrazador, con alta probabilidad de malignidad. Sin embargo, a nivel pulmonar, pese a no encontrar captación en nódulos <1 cm. no se descartó la probabilidad de metástasis, hasta realizar otro tipo de estudios (**Figura 3**).

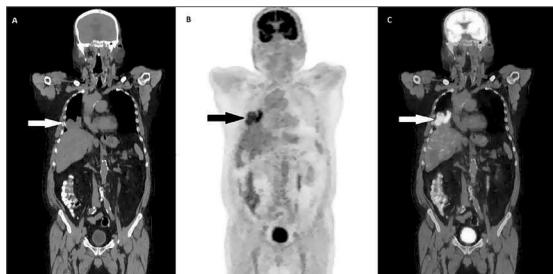


FIGURA 2. Paciente masculino, 68 años de edad, antecedente de cáncer colorrectal con resección quirúrgica hace 2 años y niveles de ACE normales. La TC de control mostró imagen sugestiva de metástasis pulmonar (A). En PET (B) y PET/CT (C) imagen hipercaptante en hemitórax derecho, sugestiva de metástasis pulmonar.

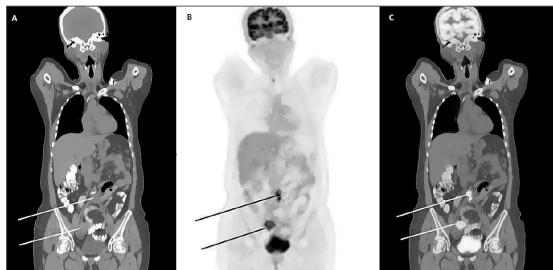


FIGURA 3. Paciente femenina, 46 años de edad, antecedente de cáncer colorrectal y resección quirúrgica hace 1 año. Estudios radiológicos no concluyentes (A). PET (B) y PET/CT (C) muestran una masa pélvica derecha que sugiere recidiva y conglomerado ganglionar hipermetabólico en bifurcación de las ilíacas.

Estándar de referencia:

Positivo para recidiva tumoral: pruebas histopatológicas (biopsia) o seguimiento clínico-radiológico mayor a un año, con dos o más de los siguientes resultados: ACE elevado por más de 3 ocasiones, TC con imágenes sugerivas de malignidad, PET/CT con hipercaptaciones sugerivas de malignidad⁷⁻⁹.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencias y porcentajes, con intervalos de confianza al 95%. Una $p \leq 0.05$ fue aceptada como significativa.

En base al estándar de referencia descrito anteriormente, se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de cada prueba diagnóstica.

Los datos obtenidos fueron previamente tabulados con el programa Excel de Microsoft Office 2010. Para los diferentes análisis estadísticos, se utilizó el paquete

estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Chicago-II) versión 22.

Resultados

En la unidad de PET/CT del HCAM, período 2013-2015, se observó que el CCR ocupó el quinto lugar 4.9% (n=90) como motivo de consulta. Según la estirpe histológica el 98.9% (n= 89) fue adenocarcinoma. La edad de los pacientes, con recidiva, tuvo una mediana de 61(rango 30-91) años . De los pacientes estudiados 66.7% eran hombres y 33.3% mujeres. El tiempo de recidiva tuvo una mediana de 16 (rango 8-56) meses.

La localización inicial del tumor en pacientes con recidiva fue en el recto (55.6%), colon distal (22.2%), colon transverso (11.1%), colon proximal (7.4%) y sincrónico (3.7%).

Hubo recidiva locorregional (14.8%), sistémica (59.3%) y locorregional+sistémica (25.9%). De acuerdo a la ubicación encontramos recidiva pulmonar (48.2%), locorregional (40.8%), hepática (33.3%), otras recidivas (22.2%) y ganglionar (14.8%).

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y razones de verosimilitud (LRP y LRN) de cada una de las pruebas diagnósticas (ACE, TC, PET/CT). Los resultados se detallan en la **Tabla 1**.

TABLA 1. Resultados de pruebas diagnósticas en cáncer colorrectal recidivante.

	ACE	TC	PET-CT
Sensibilidad	70.4%	85.2%	96.3%
Especificidad	77.8%	55.6%	88.9%
VPP	90.5%	85.2%	96.3%
VPN	46.7%	55.6%	88.9%
RVP	3.2	1.9	8.7
RVN	0.4	0.3	0.04

TC: Tomografía convencional. **PET/CT:** Tomografía por emisión de positrones combinada con TC. **VPP:** Valor predictivo positivo. **VPN:** Valor predictivo negativo. **RVP:** Razón de verosimilitud positiva. **RVN:** Razón de verosimilitud negativa.

Martí-Ragué et al.¹⁴ clasificaron el tipo de recidiva tumoral en local, sistémica y local + sistémica. Al compararlo con nuestro estudio confirmamos que el grupo de pacientes con recidiva sistémica es superior a los otros grupos, lo que corrobora la necesidad de buscar nuevos y más efectivos esquemas de tratamiento adyuvante. Figueiredo et al.¹⁵ en un estudio realizado en Canadá mostró una distribución similar del tipo de recidivas **Tabla 2**.

TABLA 2. Comparación del tipo de recidiva tumoral y localización de recidiva tumoral del CCR.

		Tapia et al. ¹⁴	Marti-Ragué et al. ¹⁴	Figueroedo et al. ¹⁵
Tipo de recidiva tumoral (%)	Local	14.8	13.7	-
	Sistémica	59.3	76.6	-
	Local +	25.9	9.7	-
	Sistémica			
Localización de la recidiva tumoral (%)	Hepática	33.3	-	32.5
	Local	40.7	-	25
	Pulmonar	48.2	-	25
	Ganglionar	14.8	-	4.5
	Otras	22.2	-	13

En el estudio realizado por Duffy² en Irlanda, estableció que la sensibilidad del ACE para detectar CCR recidivante es del 80% y especificidad del 70%. Podemos relacionar este resultado con nuestro estudio que determinó resultados similares detallados a continuación: sensibilidad= 70%, especificidad= 77%, VPP= 90%, VPN= 46%. Finalmente, al comparar nuestros resultados con los de Nakamoto et al⁶ y Kim et al⁵ **Tabla 3**, nuevamente encontramos cifras comunes de los valores predictivos de TC y PET/CT.

TABLA 3. Comparación de la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en tomografía convencional y PET/CT.

Estudio	Tapia et al. n: 36	Nakamoto et al. n: 63	Kim et al. n: 51
TC	Sensibilidad %	85	75
	Especificidad %	55	81
	VPP %	85	84
	VPN %	55	71
PET-CT	Sensibilidad %	96	89
	Especificidad %	88	96
	VPP %	96	97
	VPN %	88	87

TC: Tomografía convencional, **PET/CT:** Tomografía por emisión de positrones combinada con TC, **VPP:** valor predictivo positivo, **VPN:** valor predictivo negativo. Intervalo de confianza del 95%.

Al emplear el test de Hosmer Lemeshow y comparar el valor predictivo de los estudios antes mencionados, las curvas ROC confirmaron la superioridad del PET/CT sobre TC y ACE para el diagnóstico del CCR recidivante **Figura 4.**

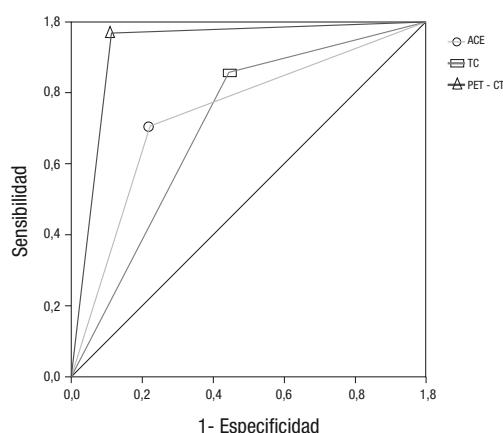


FIGURA 4. Curvas ROC para comparar el valor Predictivo de ACE, TC y PET/CT en el diagnóstico de CCR.

En el estudio realizado en Chile por Tapia et al⁸ el CCR tuvo una localización más frecuente en colon distal (41%) y luego en el recto (31%), en tanto que en la serie de estudio la localización más frecuente fue el recto (50%), seguida del colon distal (25%). De forma similar la localización que recidivó con mayor frecuencia fue el recto (55.6%).

Discusión

En el Ecuador el cáncer colorrectal constituye una de las neoplasias más frecuentes con tendencia a incrementar tanto su prevalencia como incidencia³.

En la población estudiada se obtuvo 89 pacientes (98,88%) con adenocarcinoma, resultado similar a la mayoría de publicaciones que refieren un 95%¹⁰.

Se comparó la edad de los pacientes con estudios similares realizados por Kim et al.⁹ y Nakamoto et al.⁸ que demostraron una mediana de 64.7 y 62 años y un rango de 53-75 y 32-84 años respectivamente. En nuestros pacientes se demostró una mediana de 61 años con un rango de 30-91 años.

Kim et al.⁹ y Nakamoto et al.⁸ clasificaron a sus pacientes por sexo encontrando pacientes masculinos 58,82%, 60,31% y femeninos 41,17% y 39,68% respectivamente. Nuestro estudio demostró un 66,67% de hombres y el 33,33% de mujeres. Al analizar los estudios antes mencionados, se puede observar claramente que el sexo masculino predomina sobre el femenino.

Sargent et al.¹¹ demostraron que la mayor parte de la recurrencia de CCR ocurre en los primeros 2 a 3 años (60-80%). Comparando con nuestro estudio encontramos que el tiempo de recidiva presentó una mediana de 16 meses, con un rango entre 8 y 56 meses. Se confirmó que durante los 2 primeros años se produjo mayor recidiva de CCR.

En el estudio realizado en Chile por Tapia et al.¹² clasificaron el CCR según su localización inicial, se encontró que 24% en colon proximal, 4%, en colon transverso, 41% colon distal 41% y 31% en el recto. Contrastando con nuestro grupo de pacientes encontramos que la localización inicial con mayor frecuencia fue recto con un 50% de pacientes, seguido de colon distal (25%), proximal (13,89%), transverso (8,33%) y por último sincrónicos (2,78%).

De forma similar al observar la localización inicial del tumor en pacientes con recidiva, se puede evidenciar que la localización inicial que con mayor frecuencia recidivó fue recto con el 55,56% de pacientes, seguido de colon distal (22,22%), transverso (11,11%), proximal (7,41%) y finalmente sincrónico (3,70%). Nuestros resultados se sujetan a lo que dicen los reportes bibliográficos al indicar que mayor es la frecuencia de CCR a nivel distal que proximal, sin embargo en un estudio epidemiológico en EEUU¹³ se encontró que el cáncer de colon proximal presentó un 42%, cáncer distal 23%, recto 28% y otros tipos de cáncer 3,2%, demostrando que la relación de cáncer proximal a distal está en aumento.

Esto se explica por un leve incremento de cáncer proximal y disminución de cáncer en colon descendente y recto. La disminución del cáncer distal probablemente se debe a un mejor tamizaje de CCR a nivel de sigma y recto.

Conclusión

En el Ecuador el cáncer colorrectal constituye una de las neoplasias más frecuentes con tendencia a incrementar tanto su prevalencia como incidencia³. La población estudiada tuvo características similares a la mayoría de publicaciones⁴. La frecuencia de edad y sexo fue similar a las series de Kim et al⁵ y Nakamoto⁶, con claro predominio del sexo masculino.

Sargent et al⁷ demostraron que la mayor parte de recurrencias ocurrió en los primeros 2 a 3 años (60-80%), como lo observado en nuestra muestra.

Nuestros resultados corroboran los reportes de la literatura médica que indican la ubicación más frecuente a nivel distal que proximal del CCR. Sin embargo, un estudio epidemiológico norteamericano⁹ encontró que el de mayor frecuencia fue el cáncer de colon proximal (42%). Esto se explica por un leve incremento de cáncer proximal y disminución de cáncer en colon descendente y recto. La disminución del cáncer distal probablemente se debe a un mejor tamizaje.

Concluimos que el mejor rendimiento diagnóstico para evaluar la enfermedad recidivante en cáncer

colorrectal lo tiene el PET/CT, sin embargo, su utilización e interpretación debe ser cautelosa debido a que aún existe la posibilidad de encontrar falsos positivos y negativos por lo que ninguna de las pruebas estudiadas resulta diagnóstica por sí sola y los resultados positivos deberán en la medida de lo posible confirmarse con estudios de histopatología u otros exámenes complementarios.

Lista de abreviaturas

ACE:	Antígeno carcinoembrionario
CT:	Tomografía convencional
PET-CT:	Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía convencional.
CCR:	Cáncer colorrectal
HCAM:	Hospital Carlos Andrade Marín
SOLCA:	Sociedad de Lucha
FDG:	Fluorodesoxiglucosa
SUV:	Concentración de F18-FDG por gramo de tejido

Referencias

1. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016.
2. SEER Cancer Statistics Factsheets: Colon and Rectum Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
3. Cueva P, Yépez J. Epidemiología del cáncer en Quito 2006-2010. Quito: SOLCA; 2014 [consultado 20 de enero, 2016]. Disponible en: http://issuu.com/solcaquito/docs/epidemiologia_de_cancer_en_quito_201/.
4. Henríquez H, Centro Gastrointestinal de Guatemala. Enfermedades del colon, recto y ano. Coloproctología enfoque clínico y quirúrgico. 1a: AMOLCA; 2013. pag 1573-1595.
5. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is it Clinically Useful?. *Clin Chem*. 2001; Apr;47(4):624-30.
6. Workman R, Coleman R. *Pet CT. Essentials for clinical practice* North Carolina: Springer; 2006.
7. Zhang C, Chen Y, Xue H, Zheng P, Tong J, Lui J, et al. Diagnostic value of FDG-PET in recurrent colorectal carcinoma: A meta-analysis. *Int J Cancer* 2009 Jan 1;124(1):167-73.
8. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Senda M, Higashi T, Saga T, et al. Clinical Value of Manual Fusion of PET and CT Images in Patients with Suspected Recurrent Colorectal Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jan;188(1):257-67.
9. Kim JH, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, Fueger BJ, Hecht JR, et al. Comparison Between 18F-FDG PET, In-Line PET/CT, and Software Fusion for Restaging of Recurrent Colorectal Cancer. *J Nucl Med*. 2005 Apr;46(4):587-95.

10. Ponce J, Castells A, Gomollon F, et al. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. 3rd ed.: Asociación Española de Gastroenterología; 2011: 359-372.
11. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. *Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20898 patients on 18 randomized trials*. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8664-70. Epub 2005 Oct 31.
12. Tapia OE, Roa JC, Manterola C, Bellolio E. *Colon and Rectum Cancer: Morphological and Clinical Description of 322 Cases*. *Int. J. Morphol*. 2010; 28(2):393-398.
13. Siegel R, Desantis C, Jemal A. *Colorectal Cancer Statistics, 2014*. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar-Apr;64(2):104-17
14. Martí-Ragué J, Parés M, Biondoa S, Navarro M, Figueras J, de Oca J, et al. *Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma colorrectal*. *Medicina Clínica*. 2004; 123(08): 291-296.
15. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. *Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline*. *BMC Cancer*. 2003 Oct 6;3:26.