

Rol actual del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el manejo del cáncer de colon

Guillermo Bannura C.¹

Current role of carcinoembryonic antigen (CEA) in the management of colon cancer

Carcinoembryonic antigen (CEA) is a tumor marker widely used in the management of colorectal cancer, especially in the follow-up of patients resected with curative intent. The objective of this review is to update the role of CEA in the management of patients operated on for stage I-III colon cancer considering the best available evidence. Given the modest sensitivity in the primary tumor (40%), which rises to 60-80% in cases of recurrence, early measurement of the marker (around a month) of R0 resections is proposed, since the value should be normalized, especially if it was elevated preoperatively. A sustained elevation or a rise > 10 ng/mL at early check-up is indicative of residual and/or distant disease, which implies intensive clinical follow-up. Although preoperative CEA has a strong prognostic value, elevated early postoperative CEA seems to have a higher prognostic value for recurrence. Intensive follow-up seems reasonable in patients with risk factors for recurrence, which includes serial CEA measurement. The optimal CEA threshold is controversial, with a tendency to lower the cut-off level considered normal (< 5 ng/ml) in recent years), which could improve the balance between test sensitivity and specificity. New techniques such as circulating DNA in combination with CEA have been proposed to improve the chance of diagnosing a recurrence, currently under evaluation.

Key words: carcinoembryonic antigen; cancer; colon.

¹Hospital Clínico San Borja-Arriaran. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 2022-07-31 y aceptado para publicación el 2022-10-24

Correspondencia a:
Dr. Guillermo Bannura C.
gbannura93@gmail.com

Resumen

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador tumoral ampliamente empleado en el manejo del cáncer colorrectal, especialmente en el seguimiento de los pacientes resecados con intención curativa. El objetivo de esta revisión es actualizar el rol del CEA en el manejo de los pacientes intervenidos por un cáncer de colon estadios I-III considerando la mejor evidencia disponible. Dada la sensibilidad modesta en el tumor primario (40%), la cual sube al 60-80% en los casos de recidiva, se propone la medición precoz del marcador (alrededor del mes) de las resecciones R0, toda vez que el valor debiera estar normalizado, especialmente si estaba elevado en el preoperatorio. Una elevación sostenida o un alza > de 10 ng/ml en el control precoz es indicativo de enfermedad residual y/o a distancia, lo que implica un rastreo clínico intensivo. Aunque el CEA preoperatorio tiene un valor pronóstico categórico, el CEA postoperatorio precoz elevado parece tener un valor pronóstico de recidiva superior. Un seguimiento intensivo parece razonable en los pacientes con factores de riesgo de recidiva, lo que incluye la medición del CEA en forma seriada. El umbral óptimo del CEA es motivo de controversia, con una tendencia a bajar el nivel de corte considerado normal (< 5 ng/ml) en los últimos años), lo que podría mejorar el balance entre sensibilidad y especificidad del test. Nuevas técnicas como el ADN circulante en combinación con el CEA se han propuesto para mejorar la oportunidad del diagnóstico de una recidiva, actualmente en evaluación.

Palabras clave: antígeno carcinoembrionario; cáncer; colon.

Introducción

El antígeno carcinoembrionario (CEA, por su abreviatura en inglés) es una glicoproteína intracelular presente principalmente en el intestino, el hígado y el páncreas del feto humano entre el 2º y 6º mes de la gestación. Fue aislado por primera vez en 1965 por Gold y Freedman a partir de tejido afectado por un cáncer colorrectal (CCR)¹. Considerado en globo, el CEA se eleva en aproximadamente el 40% de los portadores de un CCR y se considera un marcador tumoral relevante en el manejo de estos pacientes, lo que ha motivado numerosos estudios respecto del valor pronóstico de este marcador, la incorporación en los esquemas de estadificación del CCR y como un potencial factor de riesgo a considerar en la toma de decisiones respecto de las terapias adyuvantes²⁻⁴.

Actualmente se acepta que el CEA no tiene un rol en el diagnóstico o en el *screening* del CCR, debido a que este marcador se eleva en menos de la mitad de los casos y, por otra parte, se altera en numerosas condiciones benignas, tales como el tabaquismo, el daño hepático crónico y la patología pancreática. Se ha utilizado principalmente en el seguimiento de los pacientes resecados por un CCR, destacando que su elevación se anticipa en meses al diagnóstico clínico o por imágenes de la recidiva, aunque esta ventaja no se ha traducido en mejorar los resultados finales, es decir, una ganancia en la sobrevida global o libre de enfermedad^{5,6}. Otros aspectos controversiales persisten en cuanto al valor pronóstico del CEA pre y postoperatorio, el umbral (*cut-off*) más sensible que debiera utilizarse y cuál es el esquema de vigilancia más adecuado.

El objetivo principal de esta revisión es actualizar la relevancia del CEA en el manejo de los pacientes portadores de un cáncer de colon, tocando solo tangencialmente el cáncer rectal, el cual actualmente se maneja con terapias neoadyuvantes que pueden afectar significativamente los niveles de este marcador. Como objetivo secundario, se propone abordar la evidencia disponible respecto del valor del CEA en los esquemas de seguimiento del CCR. La expresión del CEA como factor pronóstico y la eventual relación con otras variables como las mutaciones KRAS, NRAS, BRAF y la inestabilidad microsatelital están fuera del alcance de esta revisión.

CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente

Existe una cuantiosa bibliografía que demuestra en forma categórica que un CEA preoperatorio elevado es un factor pronóstico deletéreo en pacientes portadores de un CCR en estadios I-III resecados

con intención curativa. Becerra en una revisión del registro nacional de cáncer en USA (NCDB) analiza 69.512 pacientes intervenidos por un cáncer de colon con intención curativa. El riesgo de morir en los pacientes con una CEA preoperatorio > 5 ng/ml es 62% mayor que aquellos que tienen un CEA preoperatorio normal (HR (razón de disparidad): 1,62, 95% CI: 1,53-1,74; $p < 0,001$), con una mediana de sobrevida de 70 meses vs 100 meses, respectivamente⁷. Tres series recientes, específicamente enfocados en el cáncer de colon, confirman estos hallazgos⁸⁻¹⁰. Un estudio con la base de datos del SEER del Instituto Nacional del Cáncer de USA que incluye 16.619 pacientes con una mediana de seguimiento de 71 meses muestra resultados similares (HR:1,59, 95% CI: 1,49-1,69; $p < 0,001$) y sugiere incorporar el CEA preoperatorio en la estadificación y en la planificación del tratamiento⁸. Ozawa⁹, revisa una serie multicéntrica de 7.296 pacientes en Japón, concluyendo que el CEA preoperatorio debiera incorporarse al sistema pronóstico y aboga por modificar la estrategia de la adyuvancia en los pacientes con un CEA preoperatorio elevado. Spindler¹⁰, analiza 40.844 casos de la base NCDB de pacientes con un cáncer de colon estadio II, destacando que la sobrevida global (SG) a 5 años fue de 74,5% versus 63,4% según el valor del CEA preoperatorio ($p < 0,001$) y propone incluir este factor en la estadificación y como una guía de la terapia adicional. Un estudio de Taiwán sobre 6.099 pacientes operados por un cáncer de colon y de recto estadios I-III con un seguimiento promedio de 82 meses compara mediante un pareamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching*, PSM) la SG, la sobrevida específica por cáncer (SEC) y el intervalo libre de recurrencia (SLE) según el valor del CEA preoperatorio, concluyendo que el nivel del CEA preoperatorio es un factor pronóstico independiente, de tal modo que los pacientes sin linfonodos afectados (estadio II) con un CEA > 10 ng/ml tienen una SG y una SLE similar a los pacientes con ganglios afectados (estadio III) que tienen un CEA preoperatorio normal (72% vs 69%; $p = 0,542$ y 19,9 vs 21,7 meses; $p = 0,662$, respectivamente)¹². En una experiencia nacional con 538 pacientes portadores de un CCR se confirma en el análisis multivariado la importancia del CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente y que la sensibilidad del examen es modesta y dependiente del estadio². Si bien ninguno de estos estudios es aleatorizado, la evidencia es sólida y definitivamente tener un CEA preoperatorio elevado afecta los resultados oncológicos a largo plazo, lo que se resume en la Tabla 1. De acuerdo con lo anterior, es perentorio conocer el

Tabla 1. CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon

Autor, año	N	Estadios	Umbral ng/ml	SG/HR
Thirunavukarasu ⁸ , 2015	16.619	I - III	5	HR: 1,59
Becerra ⁷ , 2016 (NCDB)	69.512	I - III	5	HR: 1,62*
Ozawa ⁹ , 2017	7.296	I - III	5	HR: 3,4
Spindler ¹⁰ , 2017 (NCDB)	40.844	II	5	SG: 74,5% vs 63,4% HR: 1.58
Kim ¹¹ , 2017	1.233	III	3	HR: 4,6
Huang ¹² , 2019	6.099	I - III	5	HR: 1.376 (5 -10 ng/ml) HR: 1.523 (> 10 ng/ml)

*Riesgo de morir por cáncer. SG: sobrevida global. HR: Hazard ratio. NCDB: National Cancer Data Base (USA).

valor de este marcador en el paciente que va a ser sometido a una resección radical, o bien, a quimioterapia (QT) neoadyuvante, que ya se vislumbra como una alternativa en el manejo multimodal del cáncer de colon localmente avanzado¹³.

CEA postoperatorio precoz

Luego de una resección curativa (R0) de un CCR, que es la fuente del antígeno y en ausencia de enfermedad a distancia, se espera que los niveles sanguíneos del CEA descendan en forma exponencial, de acuerdo con la vida media de la proteína que fluctúa entre 3 y 7 días. Si el marcador se mantiene elevado y, sobre todo si tiene una curva ascendente, es indicativo de enfermedad residual y/o de enfermedad diseminada, especialmente con valores superiores a 10 ng/ml^{3,14}. Debido a la baja sensibilidad del examen, no es infrecuente que pacientes con un CEA preoperatorio normal presenten uno o más CEA elevados en el seguimiento oncológico, lo que gatilla exámenes de imágenes con el fin de demostrar la recidiva.

La correlación entre el CEA preoperatorio y el CEA postoperatorio precoz (alrededor de 1 mes de la intervención) ha sido objeto de numerosos estudios comparativos en cuanto a la significancia pronóstica y como factor de riesgo de recidiva con resultados disímiles. Lin¹⁵ en Taiwán, publica una serie de 1.361 pacientes con CCR (58% colon), de los cuales el 44% tenía un CEA preoperatorio elevado (> de 5 ng/ml) y el 13,8% mostraba un CEA postoperatorio precoz elevado. La recidiva global alcanzó al 22,9% de los casos y en el análisis multivariado solo el CEA postoperatorio elevado se mantuvo como factor pronóstico independiente (HR: 2,28, 95% CI: 1,73-3,01 vs HR:1,05, 95% CI: 0,82-1,33), sugiriendo un esquema de seguimiento

intensivo en estos pacientes. Konishi resume la experiencia del Sloan-Kettering Centre de New York en el manejo de 1.027 pacientes operados por un cáncer de colon en estadios I-III, de los cuales el 30% tenía un CEA preoperatorio > 5 ng/ml. La SLE fue 89,7% en el grupo con CEA preoperatorio normal *versus* 82,3% en aquellos con un CEA preoperatorio elevado ($p=0,01$), cifra que baja al 74,5% en los 57 casos con un CEA postoperatorio elevado (HR: 2,0, 95% CI: 1,1-3,5), concluyendo que el CEA preoperatorio elevado que se normaliza luego de la resección no es un factor de mal pronóstico como ocurre con el CEA postoperatorio elevado¹⁶. Un estudio de Taiwán aborda esta relación en una serie de 165 pacientes con un CCR en estadios I-III sometidos a una resección curativa con un CEA preoperatorio elevado (> 5 ng/ml). El análisis multivariado concluye que el compromiso linfonodal y el CEA postoperatorio precoz son factores pronósticos independientes en los pacientes con un CEA preoperatorio elevado, sugiriendo una vigilancia intensiva en este grupo de pacientes¹⁷. Desgraciadamente este estudio no analiza la evolución de los pacientes con un CEA preoperatorio normal de la serie, lo que impide una comparación plausible. Un estudio reciente de la Universidad de Osaka, Japón, aborda específicamente el riesgo de recidiva en 199 pacientes portadores de un cáncer de colon estadio II¹⁸, concluyendo que un CEA postoperatorio > de 5 ng/ml luego de una resección R0 es un factor de riesgo independiente de recidiva, incluso en pacientes no tratados con quimioterapia adyuvante (SLE: 63,5% vs 88%; $p = 0,003$; SG: 76,5% vs 96,8%; $p = 0,001$, con un HR = 5,43; $p = 0,008$ en el análisis multivariado). Un estudio multicéntrico proveniente de China analiza en forma retrospectiva el valor del CEA postoperatorio

ARTÍCULO DE REVISIÓN

precoz (21-100 días) en 391 pacientes resecados por un cáncer de colon estadio III¹⁹, proponiendo un modelo que introduce la razón entre el CEA preoperatorio y el CEA postoperatorio precoz como un valor agregado al TNM, lo que permitiría estratificar mejor a los pacientes. Una revisión *ad hoc* ("a posteriori") del MOSAIC y del PETACC-8 de 1292 pacientes intervenidos por un cáncer de colon estadio III confirma la relevancia del CEA postoperatorio elevado como factor pronóstico tanto en SLE como SG, agregando que el umbral de 5 ng/ml no es óptimo (la SLE varió según el CEA postoperatorio: 0-1,3 ng/ml = 75%; 1,3-5 ng/ml: 65% y > 5 ng/ml = 45%; $p < 0,001$)²⁰. Kim en un estudio PSM efectuado en Corea del Sur, analiza 601 pacientes resecados con intención curativa por un cáncer de colon con el fin de comparar el valor pronóstico del CEA pre y postoperatorio²¹. En el análisis multivariado el grupo con un CEA postoperatorio elevado ($n = 67$) mostró una SG y SLE inferior tanto del grupo con un CEA pre y postoperatorio normal ($n = 407$) como del grupo con CEA preoperatorio elevado que se normaliza luego de la cirugía ($n = 127$) con un valor p en el límite de la significancia ($p = 0,041$). Desgraciadamente, este estudio retrospectivo no considera el tabaquismo y otras condiciones que pueden elevar el CEA, el efecto de la QT adyuvante ni la eventual modificación de

los resultados con distintos umbrales. La magnitud del descenso del CEA luego de la cirugía y su impacto en la SG de 533 pacientes resecados por un cáncer de colon fue investigado por Lee y cols, concluyendo que una caída superior al 60% del valor preoperatorio tiene significación pronóstica solo en el grupo con un CEA preoperatorio elevado (HR: 2,954; $p = 0,001$)²². Otro estudio proveniente de Corea que estratifica los pacientes estadio IIA (bajo riesgo de recurrencia) según los niveles del CEA pre y postoperatorio, confirma la importancia del CEA postoperatorio que no se normaliza o que se eleva como un factor pronóstico independiente²³. En una experiencia de 218 pacientes resecados por un cáncer de colon estadios II y III en nuestra institución (datos no publicados) la recidiva global fue 16% con una mediana de seguimiento de 85 meses (extremos 3-247), en 18 de los cuales el CEA preoperatorio era normal y en 17 superaba los 5 ng/ml (tasa de recidiva 13,2% vs 20,7%; $p = 0,144$). El CEA postoperatorio precoz en los 35 pacientes que presentaron una recidiva fue normal en 22 y elevado en 13 (tasa de recidiva 31,6% vs 68,4%; $p < 0,001$), relevando como factores pronósticos independientes al estadio y el CEA postoperatorio precoz en el análisis multivariado de Cox (Tablas 2 y 3). Debe destacarse que la sensibilidad del examen frente a la recidiva alcanza al 68% (13 de 19),

Tabla 2. Características demográficas e histopatológicas de la serie. $n = 218$

Variable	CEA preop. < 5 ng/ml N = 136	CEApreop. > 5 g/ml N = 82	Valor p	CEA postop. < 5 ng/ml N = 199	CEA postop. > 5 ng/ml N = 19	Valor p
Edad promedio años	64,6	66,1	0,404	65	67	0,516
Género femenino%	58,5	67,1	0,224	61,4	63,2	0,908
EstadioIIA/IIBIIA/IIB/IIICn	70/144/30/18	29/121/31/9	0,58	96/244/52/23	3/21/9/4	0,063
Grado diferenciación3 + 4 (%)	9,6	19,5	0,036	13,6	10,5	0,709
Componente mucina (%)	29,4	35,4	0,589	32,2	26,3	0,601
Permeaciónlinfovascular(%)	32,4	46,3	0,039	35,2	63,2	0,016

Tabla 3. Recidiva según el valor CEA pre y postoperatorio

	CEA postop. normal N = 199	CEA postop. elevado* N = 19	Total N = 218
CEA preop. normal N = 136	12	6	18
CEA preop. elevado* N = 82	10	7	17
Total N = 218	22	13	35

*Nivel sérico > 5 ng/ml. Pearson χ^2 $p = 0,144$ según CEA preoperatorio. Pearson χ^2 $p = < 0,0001$ según CEA postoperatorio.

cifra muy superior a la sensibilidad del CEA en la enfermedad primaria^{2,3}.

De la evidencia disponible se puede inferir razonablemente que es perentorio solicitar un CEA postoperatorio precoz en todos los pacientes sometidos a una resección con intención curativa por un cáncer de colon, confirmando la normalización del valor en los casos con un CEA preoperatorio elevado y como patrón del seguimiento de aquellos con un CEA preoperatorio normal. La sensibilidad y la especificidad del CEA postoperatorio para el diagnóstico de una recidiva es 71% y 88%, respectivamente²⁴, cuando se utiliza un umbral de 5 ng/ml²⁴. Por otra parte, los falsos positivos > 15 ng/ml son excepcionales²⁵, de modo que la persistencia de un CEA elevado en el periodo postoperatorio o la elevación sostenida del mismo obliga a la búsqueda activa de una metástasis no diagnosticada (enfermedad residual) o de una recurrencia en el seguimiento posterior^{3-6, 26}.

Seguimiento intensivo/menos intensivo/ sin seguimiento (follow up)

La estrategia empleada en el seguimiento de los pacientes sometidos a una resección con intención curativa es uno de los aspectos más controversiales en el manejo del CCR. Los esquemas utilizados son variados, pero en lo fundamental el seguimiento intensivo incluye un control clínico cada 3 meses por 3 años y cada 6 meses los dos años siguientes; el CEA en cada control, una tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis anual por 3 años y una colonoscopia al año, a los 3 y a los 5 años. El propósito o la racionalidad detrás de este enfoque es la pesquisa precoz de una recurrencia y, eventualmente, la re-resección de la enfermedad con intención curativa²⁷. El valor del CEA se correlaciona con la carga de la enfermedad y habitualmente se normaliza luego de una resección R0. En los pacientes con una recidiva, la elevación del CEA en el seguimiento fluctúa entre el 60 y el 90% y se presenta 2 a 5 meses previos a la detección por medios clínicos o imágenes^{13,28,29}. Las desventajas del CEA para estos fines es tener una sensibilidad modesta (hasta el 40% de los casos con una recidiva demostrada nunca elevan el marcador), los falsos positivos señalados más arriba y, lo más relevante, el discutido beneficio del seguimiento intensivo en la sobrevida global^{23,30}.

Este objetivo primordial, SG y SLE (lo que corresponde a los resultados finales), ha sido analizado en varias revisiones sistemáticas y metaanálisis. Pita Fernández³¹, resume los resultados de 11 estudios aleatorios con 4.055 pacientes resecados

con intención curativa sometidos a un seguimiento intensivo versus sin seguimiento, confirmando que la estrategia intensiva mejora la sobrevida global (HR = 0,75, 95% CI: 0,66-0,86), la detección de recidivas asintomáticas (RR = 2,59, 95% CI: 1,66-4,06), la tasa de re-resecciones curativas (RR = 2,13, 95% CI: 1,51-2,60), la sobrevida después de la recurrencia (RR = 2,13, 95% CI: 1,24-3,69) y reduce el tiempo de detección de la recidiva (-5,23 meses, 95% CI: -9,58-0,88), sin lograr un incremento significativo en la sobrevida específica por cáncer (SEC). Una revisión Cochrane de 2016 que incluye 15 estudios aleatorios, analiza 5.403 pacientes con diferentes esquemas de seguimiento, sin encontrar diferencias en cuanto a la SG global (HR = 0,90, 95% CI: 0,78-1,02, p = 0,41), la SEC (HR = 0,93, 95% CI: 0,78-1,12, p = 0,45), la SLE (HR = 1,03, 95% CI: 0,90-1,18, p = 0,39) y, aunque el seguimiento intensivo aumenta la cirugía de salvataje, esta no alcanza significancia estadística (RR = 1,98, 95% CI: 1,53-2,56, p = 0,14)³². Otra revisión sistemática reciente compara los resultados del seguimiento intensivo *versus* un esquema menos intensivo a partir de 17 ensayos randomizados con 8.039 pacientes, concluyendo que el seguimiento intensivo mejora la SG (HR = 0,85, 95% CI: 0,74-0,97, p = 0,01), aunque sin evidencias de una mayor SLE ni SEC³³. Hay que destacar que los regímenes de seguimiento son disímiles en los estudios analizados y que algunos incluyen pacientes en estadio I.

En conclusión, el seguimiento intensivo permite rescatar algunos pacientes que presentan una recidiva resecable o curable y está indicada en los pacientes con factores de riesgo de recidiva y medicamento aptos para un eventual rescate. El CEA es útil en el seguimiento si se efectúa junto al examen clínico y los estudios de imágenes. La incorporación del PET/CT en las estrategias de seguimiento intensivo podría justificarse en pacientes con un CEA persistentemente elevado en los cuales los exámenes por imágenes convencionales son normales^{34,35}.

Umbral óptimo del CEA (cut-off)

Aunque un valor menor que 5ng/ml CEA es aceptado como normal en la mayoría de las publicaciones disponibles, la significancia pronóstica del umbral del marcador es un aspecto muy controversial que ha sido desafiado en los últimos años³⁶. En el análisis “*post hoc*” del MOSAIC y PETACC previamente citado²⁰, el grupo de pacientes en estadio III con un CEA postoperatorio normal no es homogéneo, mostrando una SLE diferencial de 75%, 65% y 45% según el rango del CEA (0-1,3/1,3-5/> 5 ng/ml, respectivamente; p < 0,001).

ARTÍCULO DE REVISIÓN

En el estudio de Saito²⁶, se destaca que la precisión o exactitud del CEA postoperatorio para predecir una recurrencia también depende del CEA preoperatorio, de tal modo que la elevación del marcador luego de una cirugía curativa es indicativa de una recidiva en el 89,1% de los casos con un valor previo normal versus 58,4% en aquellos con un CEA preoperatorio elevado ($p = 0,001$). En la revisión Cochrane²⁹, la sensibilidad y especificidad del CEA fue 82% y 80% con un umbral de 2,5 ng/ml, 71% y 88% con un umbral de 5 ng/ml y 68% y 97% para un umbral de 10 ng/ml, respectivamente, confirmando una ganancia en cuanto a especificidad, pero menor sensibilidad a medida que aumenta el nivel de corte. Margalit³⁷, analiza 45.449 pacientes resecados por un cáncer de colon estadios I y II no sometidos a quimioterapia de la NCDB, concluyendo que el valor óptimo del CEA preoperatorio es 2,35 ng/ml (HR: 1,56, 95% CI: 1,49-1,64), con una mejor sobrevida a 3 años de los pacientes con un CEA menor de ese valor (79,7% vs 64,5%; $p < 0,001$). Un análisis “*ad hoc*” del ensayo MOSAIC de 889 pacientes en estadio II de cáncer de colon utiliza este umbral de 2,35 ng/ml, concluyendo que un CEA postoperatorio superior es un potente factor pronóstico para la SG (HR = 1,90; 95% CI: 1,33-2,72; $p < 0,0001$) y la SLE (HR = 1,49; 95% CI: 1,10-2,00; $p = 0,0009$), por lo que se justificaría incluir el oxaliplatino en la quimioterapia adyuvante en los casos de cáncer de colon estadio II con un CEA postoperatorio elevado³⁸. En un estudio reciente, Jo señala que el valor óptimo del umbral del CEA tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio es 2,3 ng/ml, confirmando que la combinación del CEA pre y postoperatorio tiene un mayor valor pronóstico, particularmente en el estadio II³⁹. En oposición, un estudio japonés de 588 pacientes portadores de un cáncer de colon estadios II y III señala que el umbral del CEA de 5,4 ng/ml es óptimo como predictor de recurrencia⁴⁰. En suma, el valor ideal del CEA como umbral requiere una confirmación con estudios randomizados no disponibles actualmente.

Las limitaciones de esta revisión son evidentes, toda vez que representa la búsqueda de un autor, con los sesgos potenciales en la búsqueda de la mejor evidencia disponible, por lo que las conclusiones solo se pueden considerar como sugerencias.

Conclusiones

1. El nivel del CEA previo a la resección con intención curativa (y, eventualmente antes de tratamientos neoadyuvantes) tiene un valor pronóstico demostrado. Conocer el valor basal del CEA en el preoperatorio cercano de los pacientes que van a ser intervenidos por un cáncer de colon con intención curativa es perentorio.
2. El CEA postoperatorio precoz (idealmente al mes) da información relevante, especialmente en los pacientes con un CEA preoperatorio elevado que no se normaliza y en aquellos con un CEA preoperatorio normal que se eleva precozmente. Hay que destacar que la sensibilidad del examen frente a la recidiva es el doble respecto de la enfermedad primaria^{3,16-19,27-29}.
3. La elevación repetida (dos o más exámenes consecutivos) y/o con un valor superior a 10 ng/ml del CEA luego del tratamiento estándar sugiere enfermedad residual no diagnosticada, la mayoría de los casos por metástasis a distancia, lo que implica una intensiva evaluación clínica y por imágenes con la intención de rescate.
4. Un seguimiento intensivo parece razonable en los pacientes con factores de riesgo de recidiva, lo que incluye la medición del CEA en forma seriada. Un estudio aleatorio efectuado en UK con 1.202 pacientes estadios I-III vigilados con 4 esquemas distintos de seguimiento concluye que el beneficio en cuanto a sobrevida del seguimiento intensivo no supera el 4% de los pacientes, lo que es independiente del estadio⁴¹. Sin embargo, la elevación del CEA preoperatorio puede tener implicancias pronósticas incluso en pacientes estadio I⁴².
5. El umbral óptimo del CEA es motivo de controversia, con una tendencia a bajar el umbral de lo considerado normal en los últimos años, lo que podría mejorar el balance entre sensibilidad y especificidad del *test*.
6. Nuevas técnicas como el ADN circulante en combinación con el CEA se han propuesto para mejorar la oportunidad del diagnóstico de una recidiva, actualmente en evaluación⁴³.

Bibliografía

- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med*. 1965;121:439-62.
- Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Barrera A, Soto D, Melo C. CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev Med Chile*. 2004;132:691-700.
- Hall C, Clarke L, Pal A, Buchwald P, Eglinton T, Wakeman C, et al. A review of the role of carcinoembryonic antigen in clinical practice. *Ann Coloproctol*. 2019;35:294-305.
- Osterman E, Mezheyeuski A, Sjoblom T, Glimelius B. Beyond the NCCN risk factors in colon cancer: an evaluation in Swedish population-based cohort. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1036-45.
- Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, Fiorentino F, Williams NR, Younes RN, et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. *Br J Surg*. 2016;103:1259-68.
- Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD002200. doi: 10.1002/14651858.CD002200.pub3
- Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1554-61.
- Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescutti V. Effect of incorporation of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels into AJCC staging for colon cancer on 5-year survival. *JAMA Surg*. 2015;150:747-55.
- Ozawa H, Kotake K, Hosaka M, Hirata A, Nakagawa Y, Fujita S, et al. Incorporation of serum carcinoembryonic antigen levels into the prognostic grouping system of colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:821-9.
- Spindler BA, Bergquist JR, Thiels CA, Habermann EB, Kelley SR, Larson DW, et al. Incorporation of CEA improves risk stratification in stage II colon cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:770-7.
- Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Heo SJ, Kim JH, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a prognostic factor for recurrence and survival after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:227-35.
- Huang SH, Tsai WS, You JF, Hung HS, Yeh CY, Hsieh PS, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen as a poor prognostic factor in stage I-III colorectal cancer after curative-intent resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:1685-94.
- Gosavi R, Chia C, Michael M, Heriot AG, Warrier SK, Kong JC. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:2063-70.
- Zhang C, Zheng W, Lv Y, Xu D, Pan Y, Zhu H, et al. Postoperative carcinoembryonic antigen (CEA) levels predict outcomes after resection of colorectal cancer with normal preoperative levels. *Transl Cancer Res*. 2020;9:111-8.
- Lin J-K, Lin CC, Yang SH, Wang HS, Jiang JK, Lan YT, et al. Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2020;26:1135-41.
- Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4:309-15.
- Ma CJ, Hsieh JS, Wang WM, Su YC, Huang CJ, Huang TJ, et al. Multivariate analysis of prognostic determinants for colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels: prognostic value of postoperative serum CEA levels. *Kaoshiung J Med Sci*. 2006;22:604-9.
- Morimoto Y, Takahashi H, Itakura H, Fujii M, Sekido Y, Hata T, et al. High postoperative carcinoembryonic antigen as an indicator of high-risk stage II colon cancer. *Oncol Lett*. 2022;23:167. Doi:10.3892/ol.2022.13287.
- Fan J, Liu Y, Wang J, Guo R, Ji Y, Li C, et al. A novel prognostic model incorporating carcinoembryonic antigen in 3-week or longer postoperative period for stage III colon cancer: a multicenter retrospective study. *Front Oncol*. 2020;10:566784. Doi: 10.3389/fonc.2020.566784.
- Auclin E, Taieb J, Lepage C, Aparicio T, Faroux R, Mini E, et al. Carcinoembryonic antigen levels and survival in stage III colon cancer: *post hoc* analysis of the MOSAIC and PETACC-8 trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:1153-61.
- Kim HR, Joo JI, Lim SW, Oh BY. Prognostic value of carcinoembryonic antigen levels before and after curative surgery in colon cancer patients. *Ann Surg Treat Res*. 2021;100:33-9.
- Lee W-S, Baek J-H, Kim KK, Park YH. The prognostic significance of percentage drop in serum CEA post curative resection for colon cancer. *Surg Oncol*. 2012;21:45-51.
- Kim H-G, Yang SY, Han YD, Cho MS, Min BS, Lee KY, et al. Association of perioperative serum carcinoembryonic antigen level and recurrence in low-risk stage IIA colon cancer. *PLoS One*. 2021;16: e0252566. doi: 10.1371/journal.pone.0252566.
- Shinkins B, Nicholson BD, James T, Pathiraja I, Pugh S, Perera R, et al. What carcinoembryonic antigen level should trigger further investigation during colorectal cancer follow-up? A systematic review and secondary analysis of a randomized controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-60. doi: 10.3310/hta21220.
- Litvak A, Cercek A, Segal N, Reidy-Lagunes D, Stadler ZK, Yaeger RD, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12:907-13.
- Saito G, Sadahiro S, Kamata H, Miyakita H, Okada K, Tanaka A, et al. Monitoring of serum carcinoembryonic antigen levels after curative resection of colon cancer: cut-off values determined according to preoperative levels enhance the diagnosis accuracy for recurrence. *Oncology*. 2017;92:276-82.
- Godhi S, Godhi A, Bhat R, Saluja S. Colorectal cancer: postoperative follow-

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- up and surveillance. *Indian J Surg.* 2017;79:234-7.
28. Fenqi D, Yupeng L, Qiuju Z, Chao Y, Wenjie S, Tianyi X, et al. Early postoperative serum carcinoembryonic antigen is a stronger independent prognostic factor for stage II colorectal cancer patients than T4 stage and preoperative CEA. *Front Oncol.* 2022;11:758509. doi: 10.3389/fonc.2021.758509. eCollection 2021.
 29. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12: CD011134. doi: 10.1002/14651858.CD011134.pub2.
 30. Shinkins B, Nicholson BD, Primrose J, Perera R, James T, Pugh S, et al. The diagnostic accuracy of a single CEA blood test in detecting colorectal recurrence: results from the FACS trial. *PLoS One* 2017;12:e0171810. doi: 10.1371/journal.pone.0171810.
 31. Pita-Fernández S, Alhayek-Ai M, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pértiga-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26:644-56.
 32. Jeffery M, Hickey BD, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11): CD002200.
 33. Zhao Y, Zhang Y, Fang F, Faramand A. Intensive follow-up strategies after radical surgery for nonmetastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2019;14(7):e0220533. doi: 10.1371/journal.pone.0220533.
 34. Khan K, Athauda A, Aitken K, Cunningham D, Watkins D, Starling N, et al. Survival outcomes in asymptomatic patients with normal conventional imaging but raised carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer following positron emission tomography-computed tomography imaging. *Oncologist* 2016;21:1502-8.
 35. Monteil J, Le Brun-Ly V, Cachin F, Zasadny X, Seitz J-F, Mundler O, et al. Comparison of 18FDG-PET/CT and conventional follow-up methods in colorectal cancer: a randomized prospective study. *Dig Liver Dis.* 2021;53:231-7.
 36. Beom SH, Shin SJ, Kim CG, Kim JH, Hur H, Min BS. Clinical significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen within the normal range in colorectal cancer patients undergoing curative resection. *Ann Sur Oncol.* 2020;27:2774-83.
 37. Margalit O, Mamtani R, Yang Y-X, Reiss KA, Golan T, Halpern N, et al. Assessing the prognostic value of carcinoembryonic antigen levels in stage I and II colon cancer. *Eur J Cancer* 2018;94:1-5.
 38. Auclin E, André T, Taieb J, Banzi M, Laethem JLV, Tabernero J, et al. Association of post-operative CEA with survival and oxaliplatin benefit in patients with stage II colon cancer: a post hoc analysis of the MOSAIC trial. *Br J Cancer* 2019;121:312-7.
 39. Jo Y, Lee J-H, Cho ES, Lee HS, Shin SJ, Park EJ, et al. Clinical significance of early carcinoembryonic antigen change in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:739614. doi: 10.3389/fonc.2022.739614.
 40. Mizuno H, Miyake H, Nagai H, Yoshioka Y, Shibata K, Asai S, et al. Optimal cutoff value of preoperative CEA and CA19-9 for prognostic significance in patients with stage II/III colon cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406:1987-97.
 41. Mant D, Gray A, Pugh S, Campbell H, George S, Fuller A, et al. A randomised controlled trial to assess the cost-effectiveness of intensive versus no scheduled follow-up in patients who have undergone resection for colorectal cancer with curative intention. *Health Technol Assess* 2027;21:1-86.
 42. Shen F, Cui J, Hong X, Yu F, Bao X. preoperative serum carcinoembryonic antigen elevation in stage I colon cancer: improved risk of mortality in stage T1 than in stage T2. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:1095-104.
 43. Fleming CA, Jordan P, O'Leary DP, Corrigan MA, Wang JH, Redmond HP. Perioperative cell-free DNA trends predict recurrence of non-metastatic colorectal cancer significantly earlier than CEA trends over the first 2 years post-operatively in stage II and stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37:1119-26.