

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

CEA preoperatorio como factor pronóstico en cáncer de colon y recto: análisis de 532 pacientes*

Preoperative carcinoembriogenic antigen as prognostic factor in colorectal carcinoma

Drs. GUILLERMO BANNURA C.¹, MIGUEL A. CUMSILLE G.², ALEJANDRO BARRERA E.¹, JAIME CONTRERAS P.¹, DANIEL SOTO C.¹, CARLOS MELO L.¹, CLAUDIO ZÚÑIGA T.¹

¹Servicio y Departamento de Cirugía Hospital Clínico San Borja Arriarán.

²Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La relevancia del antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio como factor pronóstico en el cáncer de colon y recto (CCR) es controversial. El objetivo de este estudio es analizar el valor del CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en el CCR. **Pacientes y método:** Se trata de 532 pacientes (54% mujeres) con un promedio de edad de 64,5 años (extremos 21-92). Para la etapificación de los tumores se usó la clasificación de la AJCC, conocida como TNM 1997. Las curvas de sobrevida fueron estimadas según el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de sobrevida se empleó el test log-rank. Para determinar los factores pronósticos más relevantes en el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Cox. **Resultados:** El CEA preoperatorio promedio en esta serie fue 21,42 ng/ml (desviación estándar (DE)= 70,76; extremos 0,1-840) y resultó mayor de 5 ng/ml en el 38% de los casos. Globalmente considerado, hubo una fuerte asociación entre el CEA preoperatorio y el estadio ($p<0.0001$). El seguimiento promedio de esta serie es de 49,3 meses (extremos 2-186). En el análisis multivariado la localización (recto; $p<0.0001$), el compromiso linfonodal ($p<0.0001$) y el CEA preoperatorio ($p=0.002$) se revelan como variables independientes con gran impacto en la sobrevida. Al introducir en el modelo de regresión de Cox el estadio según el TNM, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida sólo en los tumores del recto (RD=2,02; 95% IC= 1,35-3,03; $p<0.0001$) y en los estadios III (RD=4,19; 95%IC=1,08-16,24; $p=0.038$) y IV (RD=30,36; 95% IC=8,39-109,81; $p<0.0001$). **Conclusión:** El CEA preoperatorio refleja en buena medida la extensión del CCR y es un factor pronóstico relevante junto a la localización del tumor y del compromiso de los linfonodos. La fuerte asociación entre CEA preoperatorio y estadio determina que el CEA sea un factor pronóstico de menor potencia que el estadio tumoral. Un valor elevado del CEA preoperatorio debiera considerarse como una información valiosa en la estrategia global para enfrentar el CCR.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer colorrectal, CEA preoperatorio, factores pronósticos.*

ABSTRACT

Background: The real usefulness of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) as prognostic factor in colorectal cancer is not clearly defined. **Aim:** To assess the prognostic value of CEA in colorectal cancer. **Material and methods:** Follow up, during 2 to 186 months, of 532 patients aged 21 to 92 years (54% females)

*Recibido el 10 de Diciembre de 2007 y aceptado para publicación el 12 de Marzo de 2008.

Correspondencia: Dr. Guillermo Bannura
Las Limas 1622, Santiago, Chile
e-mail: gbannura@vtr.net

operated for a colorectal cancer and in whom a preoperative determination of CEA was available. Tumor staging was done using the American Joint Committee on Cancer classification. Survival was determined using life tables. A Cox regression model was used to determine relevant prognostic factors. *Results:* Mean preoperative CEA was 21.4 ± 70.7 ng/ml and was over 5 ng/ml in 38% of patients. There was a strong association between CEA and tumor stage. Multivariate analysis disclosed location (rectum), lymph node involvement and preoperative CEA as independent prognostic factors. If TNM tumor stage is introduced in the Cox model, a significant difference in survival among patients with abnormal CEA values, is observed for rectal tumors with a Odds ratio of 2.02 and 95% confidence intervals (CI) of 1.35-3.03, for stage III tumors, with an odds ratio of 4.19 (95% CI 10.8-16.24) and for stage IV tumors, with an odds ratio of 30.36 (95% CI 8.39-109.8). *Conclusions:* Preoperative CEA and the extension of colorectal tumors are independent prognostic factors for survival. The strong association between tumor stage and CEA values, determines that the latter outweigh the former as prognostic factor.

KEY WORDS: **Colorectal carcinoma, carcinoembrionic antigen, survival.**

INTRODUCCIÓN

La asociación entre el valor del antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio y la sobrevida del cáncer colorrectal (CCR) ha sido extensamente investigado en los últimos 20 años¹⁻⁵, a pesar de lo cual persisten aspectos controversiales. Aunque la evidencia como factor pronóstico independiente del estadio fue considerada en categoría I por el Colorectal Working Group del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en el año 2000⁶, esta variable no fue incorporada como un elemento adicional al TNM en la siguiente versión de dicha clasificación (6th edición, 2002)⁷. Mientras algunos estudios muestran una clara asociación entre el CEA preoperatorio y la sobrevida en todos los estadios^{1,8,9}, para otros autores esta asociación es estadísticamente significativa sólo en los estadios II^{2,10} o sólo en los estadios III^{3,11-15}.

En una investigación previa de nuestro grupo sobre 373 pacientes intervenidos por un CCR, el CEA preoperatorio fue un factor pronóstico independiente del estadio, especialmente en los tumores estadio III y con mayor relevancia en los tumores ubicados en el recto¹⁶. Otros autores, en cambio, no han logrado demostrar una asociación entre la sobrevida y el valor del CEA preoperatorio^{4,17,18}. De este modo, si un valor elevado del CEA preoperatorio debiera modificar el manejo de los pacientes (por ejemplo, agregar quimioterapia postoperatoria en los tumores estadio II), es un asunto de debate¹⁹. El objetivo de este estudio es examinar el valor del CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en el CCR.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyen todos los pacientes intervenidos por un adenocarcinoma de colon y de recto en los cuales se midió el CEA preoperatorio en el período

1991-2005. La concentración sérica del CEA fue determinada por la técnica de inmuno-enzimoinálisis de micropartículas (MEIA, Abbott Laboratories, Chicago, Il), aceptando el valor de 5 ng/ml como valor normal máximo. Se trata de 532 pacientes (54% mujeres) con un promedio de edad de 64,5 años (extremos 21-92). El cáncer se ubicó en 165 pacientes en el colon derecho (desde el ciego hasta el ángulo esplénico), en 122 casos en el colon izquierdo (desde el ángulo esplénico hasta el promontorio) y en 245 pacientes en el recto (bajo el promontorio). Para la etapificación de los tumores se usó la clasificación de la AJCC, conocida como TNM 1997 (5th edición)²⁰. Se considera cirugía con intención curativa los estadios I a III sometidos a una resección R0, es decir, sin enfermedad macroscópica residual. Para el análisis estadístico se usó la prueba del chi cuadrado de Pearson para la determinación de asociaciones entre las variables. Las curvas de sobrevida fueron estimadas según el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de sobrevida se empleó el test log-rank. Para determinar los factores pronósticos más relevantes en el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Cox.

RESULTADOS

El CEA preoperatorio promedio en esta serie fue 21,42 ng/ml (desviación estándar (DE)= 70.76; extremos 0,1- 840). El CEA fue normal en el 62% de los casos y mayor de 5 ng/ml en el 38% restante. Globalmente considerado, hubo una fuerte asociación entre el CEA preoperatorio y el estadio ($p < 0.0001$) (Tabla 1). Sin embargo, el 15% de los estadios I tenía un CEA preoperatorio elevado y en el 35% de los estadios IV el nivel del CEA era normal. Al elevar el valor de corte del CEA preoperatorio a 10 ng/ml, no hubo diferencias entre el porcentaje de pacientes con CEA elevado al com-

parar el estadio II con el estadio I ($p=0,10$) y se mantiene una diferencia estadísticamente significativa, aunque menor, entre el estadio III ($p=0,026$) y el estadio IV ($p<0,0001$) en relación al estadio I. No hubo diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con un CEA preoperatorio elevado por encima de 5 ng/ml de acuerdo a la localización del tumor ($p=0,59$).

Los tumores eran bien o moderadamente diferenciados (BD/MD) en el 88% de los casos y pobremente diferenciados o indiferenciados (I) en el 12%. La proporción de pacientes con tumores I fue mayor en el grupo de pacientes con un CEA preoperatorio elevado, lo que alcanza significación estadística ($p=0,026$). Por otra parte, de los 469 pacientes con un tumor (BD/MD), el 36,2% tenía un CEA > de 5 ng/ml versus el 50,7% de los 63 pacientes con lesiones I (razón de disparidad (RD)=1,81; DE=0,49; $p=0,027$). El tamaño tumoral promedio en la pieza fijada fue de 6,18 cm (DE=2,7; extremos 0,6-16). Al dicotomizar el tamaño tumoral en lesiones ≤ 5 cm y mayores de 5 cm, hubo 266 (55%) de pacientes con tumores de más de 5 cm. La profundidad tumoral fue 23, 41, 376 y 92 casos para T1, T2, T3 y T4, respectivamente. Al dicotomizar esta variable, 64 pacientes (12%) tenían un tumor T1/T2 y 468 (88%) tenían un tumor T3/T4. En la serie total, el número promedio de linfonodos examinados fue 15,36 ganglios (DE=9,6; extremos 0-58). Esta cifra fue 16,5 (DE=10,04) en los 260 tumores del colon y 14,02 (DE=8,9) en los 223 tumores de recto resecaados ($p=0,0046$, prueba T). Hubo 278 (58%) pacientes sin linfonodos comprometidos (N0), 122 (25%) con 1 a 3 ganglios afectados (N1) y 83 (17%) con 4 o más ganglios con metástasis (N2). El tamaño tumoral, el grado de diferenciación tumoral, la profundidad y el compromiso ganglionar muestran diferencias estadísticamente significativas según el CEA preoperatorio en el análisis univariado (Tabla 2).

El seguimiento promedio de esta serie es de 49,3 meses (extremos 2-186). Durante este periodo

Tabla 1
CEA PREOPERATORIO Y ESTADIO TNM 1977

Estadio	n	CEA < 5 ng/ml	CEA > 5 ng/ml	% CEA > 5 ng/ml	p
I	54	46	8	15	-
II	209	153	56	27	0.067
III	160	93	67	42	0.002
IV	109	38	71	65	<0.0001
Total	532	330	202	38	<0.0001

Tabla 2
VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS Y CEA PREOPERATORIO

Variable	CEA < 5 ng/ml	CEA > 5 ng/ml	p
Edad < 65 a	154	90	0.635
> 65 a	176	112	
Género mujeres	180	108	0.808
hombres	150	94	
Loc. colon	181	106	0.594
recto	149	96	
Tamaño < 5 cm	152	64	0.014
(n=483) > 5 cm	159	108	
Dif. BD/MD	299	170	0.026
I	31	32	
Prof. T1 + T2	53	11	< 0.0001
T3 + T4	277	191	
Linfonodos N0	204	74	< 0.0001
(n=483) N1	104	101	

se ha pesquisado una recidiva en el 35% de los casos y 162 (30%) pacientes han fallecido por CCR (62/287 tumores de colon versus 100/245 tumores de recto). La mortalidad por cáncer colorrectal de acuerdo con el CEA preoperatorio, localización y estadio se aprecia en la Tabla 3. En el análisis multivariado la localización (recto), el compromiso linfonodal y el CEA preoperatorio se mantienen

Tabla 3
CEA PREOPERATORIO Y MORTALIDAD POR CCR SEGÚN LOCALIZACIÓN Y ESTADIO (TEST LOG-RANK)

	n	Fallecidos		p
		total n	Fallecidos CEA > 5 ng/ml	
Global	532	162	73	89 <0,0001
colon	287	62	27	35 0,0001
recto	245	100	46	54 <0,0001
<i>Curativos (estadios I a III)</i>				
Global	423	70	41	29 0,0069
colon	231	18	11	7 0,4184
recto	192	52	30	22 0,0012
<i>TNM II</i>				
Global	209	18	12	6 0,4315
colon	131	5	3	2 0,5831
recto	78	13	9	4 0,3101
<i>TNM III</i>				
Global	160	49	26	23 0,1096
colon	82	13	8	5 0,9893
recto	78	36	18	18 0,0432

como variables independientes con gran impacto en la sobrevida (Tabla 4). Al introducir en el modelo de regresión de Cox el estadio según el TNM, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida sólo en los tumores del recto (RD=2,02; 95% IC= 1,35-3,03; $p<0.0001$) y en los estadios III (RD=4,19; 95% IC=1,08-16,24; $p=0,038$) y IV (RD=30,36; 95% IC=8,39-109,81; $p<0,0001$).

DISCUSIÓN

Aunque el CEA es el mejor marcador disponible en los tumores colorrectales, no es un marcador ideal¹⁹. Similar a otros estudios^{2-5,8,9,11-19}, la sensibilidad global del CEA en esta serie fue sólo del 38%, y aunque existe una fuerte asociación entre el estadio y el valor del CEA preoperatorio, esta relación no es perfecta y se aprecia un grado importante de entrecruzamiento entre los grupos. Así, el 15% de los tumores en estadio I tuvo un CEA elevado y el 38% de los pacientes en estadio IV tuvo un CEA normal. Si bien esta asociación alcanza una altísima significación estadística en forma global ($p<0.0001$), al comparar los grupos por estadio, no hay diferencias entre el estadio II comparado con el estadio I ($p=0,067$) y la diferencia entre el estadio III comparado con el estadio I, aunque significativa, es menor ($p=0,002$). Esto confirma que el CEA preoperatorio refleja, aunque en forma imperfecta, la extensión de la enfermedad en el CCR.

Se estima que el CEA se eleva especialmente en los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, lo que ha sido corroborado en algunos estudios^{3,11,19}. Sin embargo, los tumores poco diferenciados que contienen áreas glandulares o células en anillo de sello pueden inducir altas concentraciones del marcador¹¹. En esta serie, por el contrario, el promedio del CEA preoperatorio fue superior en los tumores indiferenciados respecto de los tumores bien diferenciados ($p=0,026$), lo que concuerda con otras series^{16,17,24}. Variaciones en los criterios empleados por los patólogos para catalogar un tumor como poco diferenciado pueden explicar en parte estas diferencias.

En esta serie la elevación del CEA preoperatorio se asocia en el análisis univariado con el compromiso en profundidad del tumor (el factor T del TNM) ($p<0,0001$) y, en menor medida, con el tamaño tumoral ($p=0,014$). Sin embargo, ambas variables no alcanzan una significación estadística en el análisis multivariado ($p=0,11$ y $p=0,24$, respectivamente), lo que probablemente se explica por el mayor compromiso de los linfonodos a medida que

Tabla 4
FACTORES PRONÓSTICOS DEL CCR EN EL ANÁLISIS MULTIVARIADO (MODELO DE REGRESIÓN DE COX)

Variable*	RD	95% IC	p
Edad (>65 años)	1.003	0,99-1,01	0,58
Género (hombres)	1.276	0,86-1,87	0,21
Localización (recto)	2.426	1,59-3,68	<0,0001
CEA (> 5 ng/ml)	1.866	1,27-2,74	0,002
Tamaño (> 5 cm)	1.276	0,85-1,91	0,24
Profundidad (T3/T4)	2.012	0,85-4,76	0,11
Linfonodos (N1/N2)	3,56	2,30-5,50	< 0,0001

*Se señala la variable teórica de mayor riesgo.

RD: Razón de disparidad.

IC: Intervalo de confianza.

el tumor crece y se profundiza. El compromiso metastásico de los ganglios mantiene su máxima significación estadística en el análisis multivariado ($p<0,0001$), confirmando que, excluidas las metástasis a distancia, es el factor pronóstico más relevante en el CCR^{16,21} y es uno de los pilares fundamentales de cualquier estadificación vigente^{6,7,20}.

El CEA preoperatorio como factor pronóstico de recidiva y de sobrevida en el CCR ha mostrado resultados muy diversos. Incluso series provenientes de una misma institución presentan resultados contradictorios^{3,22}. Wanebo¹ en una serie de 172 pacientes comunica una mayor recidiva en los pacientes con un CEA preoperatorio mayor de 5 ng/ml. Wolmark⁸ en un análisis de 706 pacientes encuentra una recidiva superior en los pacientes con CEA elevado (>10 ng/ml), tanto en estadio II ($p=0,003$) como en estadio III ($p=0,05$). Chu⁹ muestra una sobrevida significativamente inferior en pacientes con CEA elevado en estadio II ($p=0,0003$) y en estadio III ($p=0,04$) en una serie de 425 pacientes.

Jeng Yi Wang¹⁷ confirma en una serie de 318 pacientes que el CEA preoperatorio >5 ng/ml es un factor de mal pronóstico independiente del estadio de la enfermedad. Por el contrario, Goslin¹¹ en una serie de 113 pacientes no encuentra diferencias significativas en la sobrevida de los pacientes en estadio II pero la recidiva fue mayor en los estadios III ($p<0,005$). Lewi¹² encuentra una diferencia significativa en la sobrevida en los pacientes con CEA elevado sobre 10 ng/ml en estadio III ($p<0,05$) y no en los pacientes en estadio II ($p=0,65$).

Steele¹³ concluye que el mayor riesgo de recidiva se aprecia sólo en los pacientes con un

CEA > 5 ng/ml y uno a 4 linfonodos comprometidos. Moertel³ señala que el CEA es un factor pronóstico independiente sólo en los pacientes con 4 o más linfonodos afectados. Al igual que Harrison¹⁰ que estudia 572 pacientes con linfonodos negativos, Stabb², en un análisis de 563 casos, sostiene que la diferencias en la sobrevida se aprecian sólo en los pacientes en estadio II ($p < 0,02$) y no en pacientes con linfonodos metastásicos ($p = 0,1$). Wei-Shu Wang¹⁴ en un análisis multivariado sobre 218 pacientes señala como factores pronósticos independientes el compromiso en profundidad ($p = 0,0001$), las metástasis a los linfonodos ($p = 0,003$) y el CEA preoperatorio >5 ng/ml ($p = 0,0001$). En el estudio de Park²³, en cambio, el nivel del CEA preoperatorio pudo correlacionarse sólo con la sobrevida en los pacientes con tumores en estadio III ($p < 0,001$). La mayoría de estos estudios analiza en conjunto los tumores de colon y de recto, asumiendo que el comportamiento del CEA preoperatorio es similar en ambos casos. No es claro si los resultados tan disímiles que exhiben las series publicadas se debe a factores de selección de pacientes, la variabilidad de la distribución en los estadios, métodos estadísticos distintos, diferencias en el nivel del marcador considerado normal, variaciones en el tiempo y la intensidad del seguimiento, el tamaño de las muestras o una combinación de estos factores.

En nuestra serie aunque no hay diferencias significativas en los promedios del CEA preoperatorio de acuerdo con la localización del tumor, la ubicación en el recto es un factor pronóstico deletéreo, con una razón de disparidad de 2,4 ($p < 0,0001$). Si bien en el análisis multivariado el CEA preoperatorio muestra una potencia pronóstica notable ($p = 0,002$), al introducir el estadio TNM, el CEA no mantiene esta relevancia como factor pronóstico independiente, lo que se explica por la fuerte asociación entre el nivel sanguíneo de este marcador y el estadio del tumor, ya señalada más arriba.

Ello sugiere que el nivel del CEA refleja más bien el estadio de la enfermedad que una característica biológica de algunos tumores con una connotación pronóstica¹⁵. Aunque la sobrevida global de los pacientes intervenidos con intención curativa es estadísticamente superior en los pacientes con un CEA preoperatorio normal, al segregar los pacientes según la localización esta diferencia se expresa sólo en los tumores del recto ($p = 0,0012$) y sólo en los estadios III ($p = 0,04$), confirmando la tendencia de una serie previa de la Institución¹⁶.

En conclusión, aunque la mayoría de los pacientes con un CCR tiene un CEA preoperatorio dentro de límites normales, este marcador refleja

en buena medida la extensión de la enfermedad. Excluido el estadio, es un factor pronóstico relevante, junto a la localización del tumor y del compromiso de los linfonodos. Aunque imperfecta, la fuerte asociación entre CEA preoperatorio y estadio determina que el CEA sea un factor pronóstico de menor potencia que el estadio tumoral^{15,25,26}. Los resultados de esta serie no apoyan una nueva estratificación de los grupos TNM de acuerdo al nivel del CEA preoperatorio⁶. Sin embargo, esta marcador entrega información de gran valor en el manejo global del paciente con un CCR. Un valor del CEA preoperatorio elevado podría justificar un estudio preoperatorio más acabado, una eventual terapia adyuvante y quizás un seguimiento más intensivo en las estrategias globales para enfrentar el CCR.

REFERENCIAS

1. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK *et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-451.
2. Stabb HJ, Anderer FA, Brummendorf T, Stumpf E, Fischer R. Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. *Br J Cancer* 1981; 44: 652-662.
3. Moertel CG, Judith R, O'Fallon JR, Go VL, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-610.
4. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 1346-1349.
5. Carriquiry LA, Piñeyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer?. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 921-929.
6. American Joint Committee on Cancer (AJCC) prognostic factors consensus conference. Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739-1757.
7. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
8. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S *et al.* The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 375-382.
9. Chu DZJ, Erickson CA, Russell MP, Thompson C, Lang NP, Broadwater RJ *et al.* Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 314-316.
10. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 55-59.

11. Goslin R, Steele G, Macintyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K *et al.* The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747-754.
12. Lewi H, Blumgart LH, Carter DC, Gillis CR, Hole D, Ratcliffe JG *et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 206-208.
13. Steele G, Ellemborg S, Ramming K, O'Connell M, Moertel C, Lessner H *et al.* Carcinoembryonic antigen monitoring among patients in multi-institutional adjuvant GI therapy protocols. *Ann Surg* 1982; 196: 162-169.
14. Wang W-S, Lin J-K, Chiou T-J, Liu J-H, Fan FS, Yen C-C *et al.* Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 12-16.
15. Allende T, García Muñoz JL, Vizoso F, Del Casar JM, Raigoso P, Llana B y col. Niveles séricos preoperatorios del CEA y pronóstico en el cáncer colorrectal. *Rev Esp Med Nuclear* 2001; 20: 358-364.
16. 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 Méd Chile* 2004; 132: 691-700.
17. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 272-277.
18. Lindmark G, Bergstrom R, Pahlman L, Gimelius B. The association of preoperative serum tumor markers with Dukes's stage and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 1090-1094.
19. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338-351.
20. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP *et al.* Editors. American Joint Committee on Cancer. *Cancer manual staging*. 5th edition, 1997.
21. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero M y col. Factores pronósticos en cáncer colorrectal: análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 237-246.
22. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer: Dukes's stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987; 122: 1375-1379.
23. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Yoo JH, Kim JC. Cutoff values of preoperative s-CEA levels for predicting survivals after curative resection of colorectal cancer. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 624-627.
24. Park YJ, Youk EG, Choi HS, Park KJ, Choe KJ, Park JG. Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis of prognostic factors. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 101-106.
25. Louhimo J, Carpelan-Holmstrom M, Alfthan H, Stenman U-H, Jarvinen HJ, Haglund C. Serum HCGb, CA 72-4, and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 545-548.
26. Belluco C, Nitti D, Frantz M, Toppan P, Basso D, Plebani M, *et al.* Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 133-138.