

Antígeno carcinoembrionario versus dímero D en la determinación del pronóstico y la recurrencia en el paciente con cáncer colorrectal

Carcinoembryonic antigen vs. D-dimer in the evaluation of colorectal cancer patients' prognoses and potential recurrence

Rodrigo Castaño,¹ Mario Ruiz,² Juan Darío Puerta,³ José Ignacio Restrepo,⁴ Jaime Escobar,⁴ Luis Miguel Ruiz,⁵ Víctor Calvo.⁶

¹ Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia-Hospital Pablo Tobón Uribe-Gastrohepatología Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

² Cirugía y Endoscopia-Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia.

³ Coloproctólogo. Clínica Las Américas, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁴ Coloproctólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁵ Estudiante-Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia, Colombia.

⁶ Estadístico-Instituto de Alta Tecnología Médica de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia.

Fecha recibido: 16-11-10
Fecha aceptado: 01-02-11

Resumen

Antecedentes: El antígeno carcinoembrionario (ACE) es el marcador tumoral más usado en el cáncer colorrectal (CCR). Recientes estudios sugieren que el dímero D (DD) puede ser un mejor marcador tumoral que el ACE. Se pretende evaluar, en este estudio prospectivo, el valor pronóstico de ambos marcadores en pacientes con CCR. **Materiales y métodos:** La población de estudio son 166 pacientes (media $60,7 \pm 12,1$ años, 85 hombres) que fueron intervenidos con intención curativa por cáncer colorrectal (estados I a III) entre enero de 2003 y diciembre de 2007 a quienes se les comprobó en el preoperatorio el ACE y el DD, así como en el seguimiento hasta su recaída y/o muerte. Se evaluaron las características clínico-patológicas y el estado del tumor se determinó de acuerdo al sistema de la AJCC. Se estableció un valor anormal para ACE superior a 5 ng/mL y mayor a 0,5 µg/mL para el DD. Se determinaron los valores de ambos marcadores al momento de la recurrencia o del último control en los que sobrevivieron, lo que se hizo hasta junio de 2008. **Resultados:** En el prequirúrgico se encontraron valores anormales en el 81,3% para el DD y de 51,2% para el ACE. Valores elevados de DD y ACE se relacionan con un estado más avanzado. El valor pronóstico del ACE y el DD preoperatorios favorece al ACE como predictor de recurrencia y de mortalidad. Las curvas de supervivencia son similares para ambos marcadores. **Conclusiones:** Podemos afirmar que un ACE anormal tiene una mayor correlación con el estado tumoral y un mejor valor pronóstico de recaída y de mortalidad que la elevación del DD.

Palabras clave

Cáncer colorrectal, marcadores tumorales, dímero D, antígeno carcinoembrionario.

Abstract

Background: Carcinoembryonic antigen (CEA) is the most common marker used for diagnosis of colorectal cancer (CRC). Recent studies suggest that D-dimer (DD) can be a better tumor marker than CEA. This prospective study evaluates the value for prognosis of both markers in patients with CRC. **Materials and Methods:** 166 colorectal cancer patients were studied. There were 85 male patients and 81 female patients. Their mean age was 60.7 ± 12.1 years. All had undergone surgery with curative intent for stages I and II CRC between January 2003 and December 2007. During the preoperative phase both CEA and DD were used to establish prognoses for these patients. They were monitored until relapse and/or death. Clinical pathological characteristics were evaluated and the tumor stage was determined according to the AJCC system. 5 ng/mL was determined as an abnormal value for CEA and 0.5 µg/mL as abnormal for DD. The values for both markers were determined for the recurrent cases or at the final check up of patients who survived. These studies were continued until June 2008. **Results:** During the preoperative phase, abnormal DD values were found in 81.3% of these patients, while abnormal values for CEA were found in 51.2%. Elevated values of DD and CEA were related to how far the cancer had advanced. Preoperative prognoses as determined by CEA and DD favor CEA as a marker for predicting both recurrence and mortality. Survival curves were similar for both markers. **Conclusion:** Abnormal CEA values have a higher correlation with tumor stages and have greater value for determining prognoses of relapse and mortality than does DD value elevation.

Key words

Colorectal cancer, tumor markers, D-dimer, Carcinoembryonic antigen.

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción original en 1965 por Gold y Freeman (1), el antígeno carcinoembrionario (ACE) es el marcador tumoral más usado en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) (2, 3) e incluso es sugerido como factor pronóstico (4, 5). Diariamente una persona normal produce, principalmente en el colon, de 50 a 70 mg de ACE, el cual es evacuado en las heces (6). La función del ACE es desconocida, se ha relacionado con la adhesión intercelular, regulación de las señales de transducción celular y la defensa inmune innata (7). La vida media del ACE en sangre es de 10 días.

El Colorectal Working Group (8) define niveles elevados del ACE aquellos por encima de 5 ng/ml y sugiere modificar el TNM al adicionar para los estados I a IV la información del ACE así, Cx si no fue evaluado, C0 si es normal y C1 si está elevado. Los niveles de ACE vuelven a lo normal después de dos meses de una intervención quirúrgica con carácter curativo (9). Su uso ha sido más costo-efectivo en la detección de recurrencias con potencial de curación que el examen físico, rayos X de tórax y la colonoscopia (10).

El dímero D (DD) es un producto de la degradación de la fibrina por la plasmina. Se ha demostrado su aumento en diferentes tipos de tumores sólidos como el cáncer de tiroides (11), estómago (12), esófago (13), pulmón (14, 15), ovario (16), seno (17), próstata (18), y colorrectal (19-23). En el CCR, el valor del DD se ha relacionado directamente con un mayor compromiso tumoral al momento de la intervención (22).

El propósito de este estudio prospectivo es comparar el valor del ACE y el DD como factores pronósticos, según los valores prequirúrgicos y para la detección de la recurrencia, de acuerdo con los valores obtenidos en el seguimiento al momento de diagnosticar la recaída.

MATERIALES Y MÉTODOS

Elección de los pacientes

Se obtuvieron 166 pacientes con diagnóstico histológico de CCR de la consulta de cirugía oncológica gastrointestinal del Hospital Pablo Tobón Uribe y del Hospital San Vicente de Paúl en Medellín-Colombia. Todos los pacientes mayores de 18 años fueron llevados a cirugía con la intención de realizar una intervención curativa (Estados I a III) entre enero de 2003 y diciembre de 2007; el seguimiento postquirúrgico se realizó hasta el 30 de junio de 2008. Los niveles de DD y ACE fueron determinados antes de la cirugía. Los pacientes en estado IV o sin resección quirúrgica sin intención curativa fueron excluidos. Las características clínico-patológicas como el T, N y M, el estado (según la

AJCC), la ubicación, grado de diferenciación y los datos de seguimiento se consignaron en un formulario diseñado para tal efecto.

Los pacientes se evaluaron en el mes previo a la cirugía por examen físico y con rayos X de tórax, TAC de abdomen contrastado, paraclínicos de rutina y a todos se les realizó el estudio de DD y ACE.

El seguimiento se hizo a las dos a tres semanas después del egreso y durante el primer y segundo años postquirúrgico el control se hace cada 3-4 meses; después del segundo año postquirúrgico se citan cada 4-6 meses y después del quinto año el control es anual. Cada visita se hace con el resultado del DD y el ACE.

El uso cercano (2 semanas) a la toma del DD y el ACE de anticoagulantes orales o parenterales o aspirina excluía el paciente del estudio. También se excluyeron del estudio pacientes que presentarían fenómenos tromboembólicos durante el seguimiento.

Determinación del ACE y el DD

La determinación del DD y el ACE se hizo de sangre periférica (vena antecubital) obtenida con una aguja vacutainer con 3,8% de citrato de sodio (Becton Dickinson Rutherford, NJ) obteniéndose 5 ml y fue tomado como un estudio prequirúrgico en el mes previo a la cirugía. Los niveles de ACE mayores a 5 ng/ml fueron establecidos como anormales así como niveles de DD mayores a 0,5 mg/ml. Durante el seguimiento postquirúrgico a los pacientes se les tomaba para cada revisión el DD y el ACE. Al determinarse una recurrencia, por estudios de imágenes (tomografía, resonancia o radiografías) o por el estudio histológico, se tomaba el valor de los marcadores tumorales más cercanos (no mayor a dos meses) al momento del diagnóstico de recaída.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo se utilizaron distribuciones absolutas, porcentuales y medidas de resumen (media aritmética, mediana, trimedia, desviación estándar entre otras). Para explorar la posible asociación entre las variables cualitativas se realizó la prueba Chi cuadrado de independencia; además, se calculó el riesgo relativo (RR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se ajustó por grupo de edad a través de análisis estratificado. En el análisis de supervivencia se aplicó el método de Kaplan-Meier y la comparación de dos curvas para buscar la diferencia en la sobrevida. Se estableció el criterio de normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y con base en esta se aplicó la prueba t-Students para la diferencia de medias independientes o la Prueba U de Mann-Whitney

cuando fuese apropiado; un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. La sistematización y análisis de los datos se realizó mediante los programas SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) versión 15.0 y Epi Info 2008 versión 3.5.1.

RESULTADOS

En un lapso de seis años (2003-2008) se incluyeron 166 pacientes con adenocarcinoma colorrectal que fueron llevados a cirugía con intención curativa. La edad promedio del grupo fue de $60,7 \pm 12,13$ años. Al evaluar algunos aspectos demográficos se encontró que el 51% de los

pacientes eran hombres y el 78% procedía del área urbana. Al analizar los aspectos clínico-patológicos se encuentra que el compromiso rectal (51%) y colónico es muy similar, y que el estado patológico según el TNM al momento de la intervención en casi la mitad de los pacientes es grado III (48%). Se presentaron 61 pacientes con recaída (37%) y 57 muertes (34%) durante el seguimiento (tabla 1).

Valor pronóstico del DD y el ACE preoperatorios y en el seguimiento

Los niveles prequirúrgicos anormales para el DD se encontraron en el 81,3% (n = 135) y para el ACE en el 51,2% (n

Tabla 1. Distribución absoluta, porcentual, RR, IC 95% y valor p de las características demográficas y clínico-patológicas según DD y ACE preoperatorios y de seguimiento.

		DD preoperatorio					ACE preoperatorio				
		Anormales n (%)	Normales n (%)	RR	IC 95%	p	Anormales n (%)	Normales n (%)	RR	IC 95%	p
Edad	> 60 años	78 (79,6)	20 (20,4)	0,95	0,82-1,09	0,49	46 (46,9)	52 (53,1)	0,82	0,61-1,09	0,18
	£ 60 años	57 (83,8)	11 (16,2)				39 (57,4)	29 (42,6)			
Sexo	Hombre	67 (78,8)	18 (21,2)	0,93	0,81-1,08	0,39	41 (48,2)	44 (51,8)	0,88	0,66-1,19	0,43
	Mujer	68 (84)	13 (16)				44 (54,3)	37 (45,7)			
Ubicación	Recto	75 (89,3)	9 (10,7)	1,22	1,05-1,42	0,01	48 (57,1)	36 (42,9)	1,26	0,93-1,71	0,12
	Colon	60 (73,2)	22 (26,8)				37 (45,1)	45 (54,9)			
Diferenciación	Mal	85 (78)	24 (22)	0,89	0,77-1,02	0,12	59 (54,1)	50 (45,9)	1,18	0,85-1,65	0,29
	Bien	50 (87,7)	7 (12,3)				26 (45,6)	31 (54,4)			
Estado	I	14 (43,8)	18 (56,3)	NA	NA	0,00	2 (6,3)	30 (93,8)	NA	NA	0,00
	II	46 (85,2)	8 (14,8)				18 (33,3)	36 (66,7)			
	III	75 (93,8)	5 (6,3)				65 (81,3)	15 (18,8)			
Recaída	Si	54 (88,5)	7 (11,5)	1,15	1,0-1,32	0,07	46 (75,4)	15 (24,6)	2,03	1,52-2,7	0,00
	No	24 (22,9)	81 (77,1)				39 (37,1)	66 (62,9)			
Mortalidad	Si	50 (87,7)	7 (12,3)	1,12	0,98-1,29	0,13	42 (73,7)	15 (26,3)	1,87	1,41- 2,47	0,00
	No	24 (22,0)	85 (78,0)				43 (39,4)	66 (60,6)			
		DD seguimiento					ACE seguimiento				
		Anormales n (%)	Normales n (%)	RR	IC 95%	p	Anormales n (%)	Normales n (%)	RR	IC 95%	p
Edad	> 60 años	67 (68,4)	31 (31,6)	1,25	0,97-1,62	0,06	30 (30,6)	68 (69,4)	0,95	0,6-1,49	0,81
	£ 60 años	37 (54,4)	31 (45,6)				22 (32,4)	46 (67,6)			
Sexo	Hombre	52 (61,2)	33 (38,8)	0,95	0,75-1,20	0,68	29 (34,1)	56 (65,9)	1,20	0,76-1,89	0,42
	Mujer	52 (64,2)	29 (35,8)				23 (28,4)	58 (71,6)			
Ubicación	Recto	53 (63,1)	31 (36,9)	1,01	0,80-1,28	0,90	24 (28,6)	60 (71,4)	0,84	0,53-1,31	0,44
	Colon	51 (62,2)	31 (37,8)				28 (4,1)	54 (65,9)			
Diferenciación	Mal	71 (65,1)	38 (34,9)	1,12	0,87-1,46	0,36	35 (32,1)	74 (67,9)	1,07	0,66-1,75	0,76
	Bien	33 (57,9)	24 (42,1)				17 (29,8)	40 (70,2)			
Estado	I	18 (56,3)	14 (43,8)	NA	NA	0,44	2 (6,3)	30 (93,8)	NA	NA	0,00
	II	32 (59,3)	22 (40,7)				10 (18,5)	44 (81,5)			
	III	54 (67,5)	26 (32,5)				40 (50)	40 (50)			
Recaída	Si	45 (73,8)	16 (26,2)	1,31	1,05-1,64	0,02	49 (80,3)	12 (19,7)	28,11	9,15-86,35	0,00
	No	59 (56,2)	46 (43,8)				3 (2,9)	102 (97,1)			
Mortalidad	Si	43 (75,4)	14 (24,6)	1,35	1,08- 1,68	0,014	46 (80,7)	11 (19,3)	14,66	6,66-32,24	0,00
	No	61 (56,0)	48 (44,0)				6 (5,5)	103 (94,5)			

= 85). Los niveles preoperatorios promedio para el DD y el ACE fueron de $0,74 \pm 0,24$ mg/mL y de 28,64 respectivamente. Al observar los niveles promedio de ACE durante el seguimiento con o sin recaída fueron de 57,65 ng/mL y de 11,85 ng/mL y para el DD con o sin recaída fue de $0,803 \pm 0,24$ mg/mL y de $0,69 \pm 0,22$ mg/mL respectivamente. Los niveles anormales para el DD se encontraron en el 62,7% (n= 104) y para el ACE en el 31,3% (n = 52). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles promedios de DD de los pacientes con recaída con respecto a los que no presentaron recaída; siendo mayor dicho promedio en los pacientes con recaída ($t = 3,40$; $p = 0,001$).

Respecto al ACE, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de los pacientes con recaída en relación con los que no recayeron, siendo mayor este nivel en los pacientes que recaen (U Mann-Whitney = 589,5; $p = 0,000$).

Relación entre los valores de DD y ACE en el preoperatorio con la ubicación, los hallazgos histológicos y el estadio

La ubicación del tumor se relacionó positivamente con los valores prequirúrgicos de DD, con valores más altos para los ubicados en el recto (89,3% $p = 0,01$), esto no se observó al evaluar el ACE (57,1%; $p = 0,12$). Cuando se ajustó según el grupo de edad (menor o mayor a 55 años), no hubo cambios significativos en la asociación de la ubicación tumoral con el DD preoperatorio (RR = 1,22; IC 95%: 1,00 a 1,42) y el ACE preoperatorio (RR = 1,26; IC 95%: 0,93 a 1,69); de igual manera ocurrió con el DD seguimiento (RR = 1,02; IC 95%: 0,80 a 1,29) y ACE seguimiento (RR = 0,83; IC 95%: 0,53 a 1,31).

El grado de diferenciación del tumor no se relacionó con los valores prequirúrgicos de DD y ACE y tampoco con una mayor recurrencia o mortalidad.

Por su parte, el estado del tumor se relacionó significativamente con los valores tanto de DD como el ACE, encontrándose valores más altos a mayor estado del tumor (tabla 1).

Valores de DD y ACE en la recaída y sobrevida

Al ajustar según el grupo de edad (menor o mayor a 55 años), se presentaron cambios significativos en la asociación de la recaída con el ACE preoperatorio (RR = 2,01; IC 95%: 1,49 a 2,70) y el ACE seguimiento (RR = 32,4; IC 95%: 9,68 a 108,45) respectivamente. No se hallaron cambios significativos en el DD preoperatorio (RR = 1,14; IC 95%: 0,99 a 1,30) y el DD seguimiento (RR = 1,35; IC 95%: 1,00 a 1,68).

Al analizar la recaída con respecto al DD y al ACE preoperatorios, se observa que solo el ACE muestra diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$); evidenciándose una mejor predicción con dicho marcador en quien está elevado; de igual manera se hallaron diferencias significativas en la mortalidad ($p < 0,01$) (tabla 1).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia de los pacientes con marcadores elevados o no del DD y el ACE preoperatorios y en el seguimiento (figura 1).

DISCUSIÓN

El proceso de crecimiento tumoral y las metástasis requieren de un número de pasos que se dan en un ambiente apropiado y para esa progresión tumoral hay tres características que se interrelacionan: crecimiento, invasión y metástasis. Las células neoplásicas, primero, dejan el tumor y migran al sistema linfovascular y circulatorio y establecen un nuevo nicho de suplencia vascular en el sitio donde se radica para sobrevivir. La remodelación de la fibrina se ha implicado en las metástasis y en la neoformación de vasos. Las uniones de fibrina en la matriz extracelular forman una extensa armazón para la migración de las células endoteliales durante el proceso de angiogénesis y para la migración de las células tumorales durante la invasión (24).

Un marcador tumoral ideal debe brindar una información suficiente para la detección precoz de la lesión y fijar un pronóstico en los pacientes, además de ser barato, de alta sensibilidad, alta disponibilidad y de fácil realización. Los marcadores tumorales utilizados en el CCR (ACE, DD, CA 19-9, CA 72-4) no cumplen con estos criterios de ser ideales principalmente por su poca sensibilidad. En este estudio se evalúa el significado de dos marcadores tumorales, dímero D y antígeno carcinoembrionario, en el cáncer colorrectal, como factor pronóstico antes de ser intervenidos y durante el seguimiento para determinar la recurrencia.

En muchas ocasiones, la razón de una elevación persistente del ACE no se puede determinar. Algunas causas de esta elevación son la presencia de metástasis no establecidas o una cirugía incompleta. Sin embargo, el fumar, la insuficiencia renal o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden cursar con niveles altos en sangre de ACE. Otros factores afectan los niveles de ACE en el postoperatorio pueden ser condiciones benignas o malignas como: enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar o en la obstrucción intestinal. En el presente estudio, los pacientes con una neoplasia secundaria conocida o con función hepática alterada fueron excluidos del estudio. Hay también complicaciones postquirúrgicas como las pulmonares (neumonía, derrame pleural,

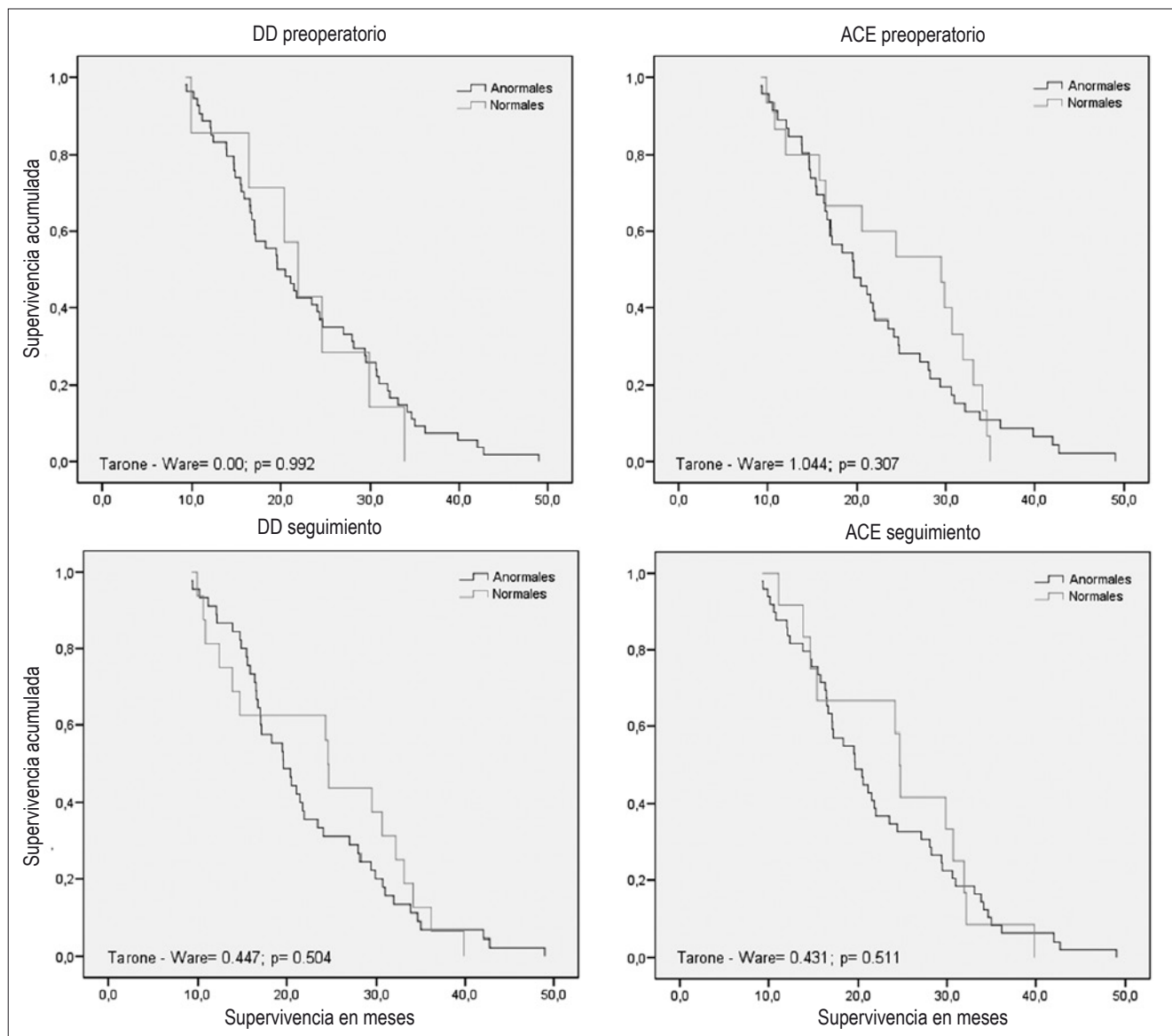


Figura 1. Función de supervivencia DD y ACE preoperatorio y en el seguimiento.

atelectasia), hepatotoxicidad y trastorno funcional renal por anestesia, obstrucción mecánica o ileus que pueden explicar el incremento postoperatorio de los niveles de ACE, sin evidencia de recaída local o a distancia. Se recomienda el estudio de los pacientes con aumento de los niveles de ACE en el postoperatorio pero teniendo en cuenta que no siempre predice la recaída del cáncer colorrectal.

El valor comercial del ACE rodea los \$80.000, mientras que el valor de la prueba de DD es de alrededor de \$30.000, lo que haría más económico el seguimiento con el DD que el ACE en caso que el DD presente una mayor sensibilidad para detectar la recaída o un mayor valor pronóstico de sobrevida.

La positividad global de estos marcadores preoperatorios fue de 51,2% para el ACE y 81,3% para el DD. Se investigó la correlación de los valores preoperatorios de ACE y DD y la ubicación, el grado de diferenciación, el estado según el TNM y la recurrencia. En los tumores ubicados en el recto se encontró un mayor aumento de los valores de DD (RR 1,22; IC de 95% 1,05-1,42; p = 0,01) que de ACE. Algo que no sucede en otros trabajos (20-22) donde no hubo diferencia en los niveles del dímero con respecto a la localización del tumor (recto vs. colon) y diferente a lo descrito por Pedrazzani (25), donde el dímero D fue mayor en los tumores del colon vs. recto. En el trabajo actual, esa diferencia desapareció cuando la ubicación del tumor se

ajustó según el grupo de edad. A este respecto cabe anotar las observaciones de Oya (21) quien encontró cifras más altas del dímero tanto en pacientes sanos como afectados de cáncer colorrectal con la edad y sugiere que se debe a un incremento en la actividad de la coagulación y la fibrinólisis en el anciano. Afirma que los niveles de dímero D en pacientes con cáncer colorrectal pueden relacionarse no solamente con la naturaleza biológica del cáncer sino con el estado de coagulación y fibrinólisis de base en el paciente. Casi todos los estudios están de acuerdo en que el tamaño del tumor, la penetración de este y el estadio avanzado se relacionan con niveles altos de dímero D (20-22). El grado de diferenciación histológica no mostró una diferencia para los valores de ACE ni DD, ni se asoció a mayores recaídas o mortalidad. Para los estados tempranos del CCR los valores promedios de estos marcadores fueron menores a los estados avanzados (tabla 1).

Blackwell (24) encontró que los cambios en los valores del DD se relacionan más frecuentemente con la progresión del CCR determinado por hallazgos radiológicos, que los cambios del ACE.

Los niveles altos de los marcadores tumorales generalmente se asocian a tumores más agresivos, lo que cursa con más altas tasas de recaídas y un periodo más corto de supervivencia. Una importante consideración al momento de evaluar un marcador tumoral es si este sirve como marcador pronóstico de supervivencia. Estudios previos sugieren un papel pronóstico para el ACE así como para el DD en el CCR (4). En este estudio se demostró un valor pronóstico de recurrencia y de mortalidad para el ACE y no para el DD determinado al momento del preoperatorio. Las

comparaciones de los diferentes trabajos se muestran en la tabla 2.

Muchas otras variables han sido evaluadas en los estudios de CCR y DD, como DD y cirugía de urgencia por CCR (25), invasión vascular, invasión a ganglios linfáticos, presencia de enfermedad residual luego de la cirugía, muchos con resultados distintos dependientes de las series y que en parte se podría explicar por las diferencias de las poblaciones estudiadas y los distintos métodos empleados en la determinación del DD.

Actualmente los métodos disponibles para determinar el DD no son idénticos porque el antígeno del dímero D está presente en productos de degradación de diferente tamaño y los anticuerpos monoclonales reconocen diferentes epítopes. El dímero D no es una estructura simple o de composición uniforme y se han hecho esfuerzos para tratar de lograr la interconversión de los resultados de métodos de laboratorio diferentes mediante el empleo de fórmulas matemáticas que aún no han sido aceptadas universalmente (26). Se debe tener en cuenta también que los valores de corte de los distintos ensayos para el dímero D se han hecho en pacientes con enfermedad tromboembólica.

CONCLUSIONES

Podemos afirmar que un ACE anormal tiene una mayor correlación con el estado tumoral y un mejor valor pronóstico de recaída y de mortalidad que la elevación del DD. Estos marcadores tumorales no discriminan la recaída o la supervivencia según el grado de diferenciación y su incremento se relaciona con un estado tumoral más avanzado.

Tabla 2. Estudios que comparan el dímero DD versus el ACE en el CCR.

Autor	n	Relación Tamaño	Relación Diferenciación	Método	DD presobrevida	Correlación DD-CEA
Oya (22)	108	Positiva	Ninguna	Aglutinación en látex	NE	Positiva
Oya (21)	93	Positiva	Moderadamente diferenciados	Aglutinación en látex	Correlación	Positiva
Blackwell (17)	104	Positiva	NE	Aglutinación en látex semicuantitativa	Correlación	Positiva mejor DD
Xu (20)	35	Positiva	Ninguna	ELISA inmunoabsorbente	NE	NE
Pedrazzani (25)	199	Positiva	Ninguna	Aglutinación inmunoturbidimétrica	Sin relación	Mejor ACE
Serie actual	166	Positiva	Ninguna	No evaluó	Sin relación	Mejor ACE

NE = No evaluado.

REFERENCIAS

1. Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122(3): 467-81.
2. Irvine T, Scott M, Clark CI. A small rise in CEA is sensitive for recurrence after surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9(6): 527-31.
3. Shen YY, Liang JA, Chen YK, Tsai CY, Kao CH. Clinical impact of 18F-FDG-PET in the suspicion of recurrent colorectal cancer based on asymptotically elevated serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) in Taiwan. *Hepatogastroenterology* 2006; 53(69): 348-50.
4. Marchena J, Acosta MA, Garcia-Anguiano F, Simpson H, Cruz F. Use of the preoperative levels of CEA in patients with colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003; 50(52): 1017-20.
5. Zheng CX, Zhan WH, Zhao JZ, Zheng D, Wang DP, He YL, et al. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2001; 7(3): 431-4.
6. Hammarstrom S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 1999; 9(2): 67-81.
7. Hammarstrom S, Baranov V. Is there a role for CEA in innate immunity in the colon? *Trends Microbiol* 2001; 9(3): 119-25.
8. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88(7): 1739-57.
9. Engaras B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafstrom L. CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(1): 43-8.
10. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(11): 1538-44.
11. Sagripanti A, Carpi A, Baicchi U. The measurement of plasma D-dimer in the follow-up after thyroidectomy for cancer: preliminary data. *Thyroidology* 1991; 3(1): 31-5.
12. Kwon HC, Oh SY, Lee S, Kim SH, Han JY, Koh RY, et al. Plasma levels of prothrombin fragment F1+2, D-dimer and prothrombin time correlate with clinical stage and lymph node metastasis in operable gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(1): 2-7.
13. Tomimaru Y, Yano M, Takachi K, Kishi K, Miyashiro I, Ohue M, et al. Correlation between pretherapeutic d-dimer levels and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2008; 21(4): 281-7.
14. Altıay G, Ciftci A, Demir M, Kocak Z, Sut N, Tabakoglu E, et al. High plasma D-dimer level is associated with decreased survival in patients with lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19(7): 494-8.
15. Antoniou D, Pavlakou G, Stathopoulos GP, Karydis I, Chondrou E, Papageorgiou C, et al. Predictive value of D-dimer plasma levels in response and progressive disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53(2): 205-10.
16. Mirshahi SS, Pujade-Lauraine E, Soria C, Mirshahi M, Fretault J, Bernadou A, et al. D-dimer and CA 125 levels in patients with ovarian cancer during antineoplastic therapy. Prognostic significance for the success of anti-cancer treatment. *Cancer* 1992; 69(9): 2289-92.
17. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, et al. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 600-8.
18. Kohli M, Fink LM, Spencer HJ, Zent CS. Advanced prostate cancer activates coagulation: a controlled study of activation markers of coagulation in ambulatory patients with localized and advanced prostate cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(1): 1-5.
19. Kilic M, Yoldas O, Keskek M, Ertan T, Tez M, Gocmen E, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10(3): 238-41.
20. Xu G, Zhang YL, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10(6): 922-3.
21. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, Ishikawa H. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(8): 388-94.
22. Oya M, Akiyama Y, Yanagida T, Akao S, Ishikawa H. Plasma D-dimer level in patients with colorectal cancer: its role as a tumor marker. *Surg Today* 1998; 28(4): 373-8.
23. Edwards CM, Warren J, Armstrong L, Donnelly PK. D-dimer: a useful marker of disease stage in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1993; 80(11): 1404-5.
24. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 101(1): 77-82.
25. Pedrazzani C, Cerullo G, Marrelli D, Fernandes E, Carlucci F, Corso G, et al. Is circulating D-dimer level a better prognostic indicator than CEA in resectable colorectal cancer? Our experience on 199 cases. *Int J Biol Markers* 2010; 25(3): 171-6.
26. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13): 2878-87.