

Comportamiento del CA 19.9 y de la fracción HDL-colesterol en una muestra de pacientes con carcinoma colorrectal esporádico

J. L. MÉNDEZ-MORA, M. ORTEGA-CALVO¹, A. CAYUELA-DOMÍNGUEZ², J. M. VILLADIEGO-SÁNCHEZ¹, M. M. BARROS-PÉREZ³, J. CANTILLANA-MARTÍNEZ

Servicios de Cirugía General Digestiva y ³Oncología. Hospital Universitario Virgen Macarena. ¹Centro de Salud Virgen de Belén. Pilas. ²Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

CA 19.9 AND HDL-CHOLESTEROL BEHAVIOUR IN A SPORADIC COLORECTAL CARCINOMA SAMPLE

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Hemos realizado un estudio comparativo del valor de predicción diagnóstica en el carcinoma colorrectal esporádico (CCRE) de los diferentes lípidos plasmáticos y de los marcadores tumorales utilizados comúnmente para esta neoplasia (antígeno cánceroembrionario, CA 19.9 y ácido siálico).

Pacientes y métodos: Estudio transversal hospitalario de casos y controles no pareados. Se recogieron un total de 53 casos incidentes de CCRE (90% de ellos en estadio A y B de Dukes) y 40 controles con patología no neoplásica en el mismo servicio. Realizamos un análisis con regresión logística no condicionada (RL) multivariante. Los intervalos de confianza (IC) estimados fueron del 95%. La sensibilidad (S) y la especificidad (E) del modelo final se calcularon con un punto de corte del 50%. Realizamos también un estudio de posibles interacciones.

Resultados: Los tres marcadores tumorales utilizados estuvieron elevados en los casos con respecto a los controles ($p < 0,01$). El modelo multivariante ajustado mediante RL incluía las siguientes variables: colesterol total (CT) (OR = 0,69; IC: 0,50-0,96), fracción de lipoproteína de alta densidad (HDL) (OR = 0,30; IC: 0,11-0,83) fracción de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) (OR = 2,21; IC: 1,07-4,55) edad en años (OR = 1,11; IC: 0,98-1,26) CA 19.9 (OR = 1,20; IC: 1,02-1,42) y fosfatasa alcalina (FA) (OR = 1,09; IC = 1,01-1,19). No se detectaron interacciones. La sensibilidad de este modelo fue del 96,23% y la especificidad del 92,50%.

Conclusiones: La HDL se expresó en esta muestra con una fuerza de predicción diagnóstica semejante a la del marcador tumoral CA 19.9 pero con una OR inversa. El modelo multivariante sobre el que se basa esta afirmación está pendiente de ser validado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal esporádico. HDL-colesterol. CA 19.9.

ABSTRACT

Background and objective: We have carried out a comparative prediction analysis in sporadic colorectal carcinoma of plasmatic lipids and currently tumor markers used in this neoplasia (carcinoembryonic antigen - CEA, CA 19.9 and sialic acid -SA).

Patients and methods: Transversal hospital-based case-control study. Sample was composed by 53 sporadic colorectal neoplasia patients just before surgery and 40 non matched controls. A 90 per cent of cases were at Dukes A and B stages. A multivariable model was fitted with non-conditional logistic regression. Confidence intervals were calculated at 95 per cent of confidence. Model sensibility and specificity were performed at 50 per cent cutting point. We also explored possible interactions.

Results: All three tumor markers (CEA, CA 19.9 and SA) were elevated in cases ($p < 0.01$). Multivariable model included: Total cholesterol (TC) (OR= 0.69; CI: 0.50-0.96) high density lipoprotein fraction (HDL) (OR = 0.30; CI: 0.11-0.83) very low density lipoprotein fraction (VLDL) (OR = 2.21; CI = 1.07-4.55) years of age (OR = 1.11; CI = 0.98-1.26) CA 19.9 (OR = 1.20; CI = 1.02-1.42) and alkaline phosphatase (OR = 1.09; CI = 1.01 - 1.19). No interactions were found out. Model sensibility reached 96.23% and a specificity of 92.50%.

Conclusions: HDL showed a similar diagnostic strength than CA 19.9 in this sporadic colorectal carcinoma sample but with an inverse OR. This multivariable model is going to be validated.

KEY WORDS: Sporadic colorectal carcinoma. HDL-cholesterol. CA 19.9.

Méndez-Mora JL, Ortega-Calvo M, Cayuela-Domínguez A, Villadiego-Sánchez JM, Barros-Pérez M M, Cantillana-Martínez J. Comportamiento del CA 19.9 y de la fracción HDL-colesterol en una muestra de pacientes con carcinoma colorrectal esporádico. An Med Interna (Madrid) 2004; 21: 227-230.

INTRODUCCIÓN

Existen datos en la bibliografía de que el nivel de lípidos en suero puede tener importancia clínica en el momento del

diagnóstico del carcinoma colorrectal esporádico (CCRE) (1-10). Por otro lado existe una evidencia más fuerte de la importancia de los marcadores tumorales (antígeno cánceroembrionario, CA 19.9 y ácido siálico) (11-13) en el diagnóstico y

control evolutivo del carcinoma colorrectal esporádico (CCRE). El objetivo de este trabajo ha sido la comparación en términos de predicción diagnóstica, de los valores lipídicos séricos y de los marcadores tumorales utilizados en estos pacientes con CCRE (1-13).

PACIENTES Y MÉTODOS

Recogimos un total de 53 casos incidentes (14) de CCRE en un Servicio de Cirugía General y Digestiva de un hospital de tercer nivel. Los criterios diagnósticos de inclusión fueron la endoscopia y la biopsia y los de exclusión: la existencia de metástasis a distancia un trastorno severo del metabolismo lipídico, la coexistencia con otra neoplasia, los síndromes polipoideos hereditarios el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, la enfermedad inflamatoria intestinal, las neoplasias no epiteliales y las inmunodeficiencias. Recogimos también 40 controles incidentes en el mismo servicio. El criterio de inclusión fue la ausencia de CCRE. Los criterios de exclusión fueron: cualquier tipo de enfermedad neoplásica maligna, la existencia de lesión pre-maligna colorrectal, un trastorno severo del metabolismo lipídico y las inmunodeficiencias. No se realizó enema opaco ni colonoscopia en los controles. El diseño del estudio fue de casos y controles no pareados. Se utilizó la regresión logística no condicionada (RL) para el análisis de la predicción diagnóstica (odds ratios – OR) y para el control de la confusión (15,16).

TAMAÑO MUESTRAL

Para un tamaño muestral de 93, asumimos que el evento de interés (17-19) era el hecho de padecer un CCRE (53 casos) y que según la bibliografía, existían cuatro variables independientes con un posible valor: el colesterol total (1-4) el HDL-colesterol (2,5) el antígeno cánceroembrionario (CEA) (11,13) y el CA 19.9 (12,20,21). Teníamos por lo tanto en la fase de diseño del estudio un cociente de $53 / 4 = 13,25$ eventos de interés por variable (EIV).

VARIABLES

El protocolo descriptivo estuvo compuesto por las variables que iban a ser analizadas en el modelo de RL no condicionada: edad (años) CT (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), VLDL (mg/dl), triglicéridos (TG) (mg/dl), CEA (normal < 5 ng/ml), CA 19.9 (normal < 37 U/ml), ácido siálico (Asi) (normal 20-80 mg/dl) Fosfatasa alcalina (FA) (U/l), aspartato-amino-transferasa (AST) (U/l) alanino-amino-transferasa (ALT) (U/l), lácticodehidrogenasa (LDH) (U/l) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) (U/l). Además se recogieron la localización anatómica y el estadio de Dukes (22). Este último se objetivó mediante estudio de imagen preoperatorio (ecografía y/o TAC abdominal y por el estudio histológico de la pieza). En los casos de localización rectal no se realizó ecografía endorrectal. Todas fueron medidas antes de la intervención quirúrgica que iban a sufrir tanto los casos como los controles. Se desechó la idea de realizarlas con posterioridad al trauma quirúrgico por los cambios descritos en la bibliografía (23).

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

El colesterol total se midió mediante el sistema RA TECNICON. El HDL colesterol fue medido por el método del reactivo precipitante (24). El LDL colesterol se calculó mediante la fórmula de Friedwald (25) [$LDL = CT - HDL - TG / 5$]. Las VLDL también se calcularon con las mismas condiciones de fiabilidad mediante la fórmula de Friedwald (25) [$VLDL = TG / 5$]. Los TG se determinaron mediante el test enzimático colorimétrico consistente en la hidrólisis enzimática de los TG y la medición posterior del glicerol mediante colorimetría.

MARCADORES TUMORALES

El CEA se determinó mediante un método inmunoenzimático de fase sólida basado en el principio “sándwich” (11,13). El CA 19.9 (antígeno carbohidratado del grupo sanguíneo Lewis sializado) se determinó también mediante una técnica de “sándwich” semejante a la anterior (12,20,21). Para la cuantificación del ácido siálico se utilizó un test colorimétrico (ácido N-acetilneuramínico libre-NANA).

ESTADÍSTICA

Después de un estudio descriptivo de cada una de las variables incluidas en el protocolo, se realizó una primera comparación bivalente entre casos y controles. En aquellas que no mostraban una distribución normal, tras análisis con un test de Shapiro-Wilk (26) se aplicó una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney) (27). En las variables de distribución normal se aplicó la T de Student (27) previo análisis de la homocedasticidad. En la comparación de factores cualitativos se empleó la Chi-cuadrado (28). La variable dependiente del modelo predictivo fue la de ser caso o control. Se realizó un análisis “paso a paso” (“stepwise”) con las variables referidas anteriormente. En el estudio multivariante no se introdujo ningún factor cualitativo en las predictoras por lo que no hizo falta transformarlas en indicadoras (“dummies”) (29). Las odds ratios (OR) se estimaron con un intervalo de confianza (IC) del 95% mediante el programa EGRET (30). La sensibilidad y la especificidad del modelo final fueron estudiadas mediante un punto de corte del 50%. Realizamos también un estudio exploratorio de posibles interacciones.

RESULTADOS

Los marcadores tumorales (CEA, CA 19.9 y ácido siálico) presentaron valores elevados en los casos (comparación bifactorial con una $p < 0.01$). La localización anatómica predominante fue la del recto (43,3%) seguida por la de sigmoidea (33,9%). El estadiaje según Dukes (22) arrojó un 62% de casos en grado B, un 28% en grado A un 8% en grado C y un 2% (sólo un caso) en grado D. Este último fue clasificado como tal después del acto quirúrgico y se tomó la decisión de dejarlo en el estudio.

La tabla I muestra las comparaciones de medianas y cuartiles primero y tercero entre casos y controles. El test estadístico comparativo fue la U de Man-Whitney porque la distribu-

TABLA I

COMPARACIÓN ENTRE CASOS Y CONTROLES

	Casos (n = 53)	Controles (n = 40)	U de Mann-Whitney
CT	163 [153,5;176,5]	195,5[180,5;239]	p< 0,0001
HDL	33[31;34]	35[33;37]	p= 0,0001
VLDL	19[16;22]	21,5[17,25;27]	p= 0,0420
Edad (años)	65[54;71,5]	58[47,5;72,75]	p= 0,2636
CA 19.9	38[21,7;69]	12,35[6,7;22,17]	p< 0,0010
FA	94[58,5;135]	62[43;83,25]	p = 0,0001

Los valores numéricos de los casos y controles corresponden a la mediana, al primer y al tercer cuartil

ción de frecuencias de estas variables no fue normal después de aplicado el test de Shapiro-Wilk (26). La edad no mostraba significación en la comparación bifactorial ($p = 0,2636$) pero está incluida porque era necesaria para el ajuste del modelo multivariante. En la tabla II están expuestos los coeficientes del modelo final obtenido mediante RL. Para un punto de corte del 50% la sensibilidad del modelo ajustado se calculó en un 96,23% y la especificidad en un 92,50%.

TABLA II

VARIABLES DEL MODELO FINAL. ANÁLISIS CRUDO

	OR	IC min	IC max	β	p
CT	0,69	0,50	0,96	- 0,35	0,02
HDL	0,30	0,11	0,83	- 1,18	0,01
VLDL	2,21	1,07	4,55	0,79	0,03
Edad	1,11	0,98	1,26	0,11	0,08
CA 19.9	1,20	1,02	1,42	0,18	0,02
CTE	*	*	*	72,52	1,01

OR: odds ratios; IC: intervalos de confianza de las OR al 95%; Beta: coeficientes de las variables en el modelo ajustado

DISCUSIÓN

Exponemos una investigación epidemiológica en la que tras un análisis multivariante con RL se han identificado un total de seis variables (CT, HDL, VLDL, EDAD, CA 19.9 y FA) en el modelo final. Asumimos varias limitaciones. En primer lugar aceptamos el sesgo inherente al uso del método "paso a paso" para la selección de variables (15,16,31). Segundo, con 53 casos hemos detectado un modelo que contiene seis variables, lo cual arroja un cociente de 8,83 eventos de interés por variable, que es algo inferior al que nos propusimos en la fase de diseño con sólo cuatro factores (ver pacientes y méto-

dos). Con esta proporción, la RL arroja datos fiables (17-19). Tercero, al ser un trabajo con base hospitalaria aceptamos también el sesgo de selección de Berkson (32) que hipoteca la validez externa de los resultados.

Aunque existen casos aislados de tumores (33) que en estadios muy tempranos presentan metástasis hepáticas, asumimos que tan sólo uno las presentaba tras la exploración quirúrgica. La representación mayoritaria de casos en estadios A y B es fruto de los criterios de exclusión. Ni los casos, ni tampoco los controles tenían signos clínicos o analíticos de desnutrición (34). En las seis variables que conforman el modelo final, el HDL colesterol (OR = 0.30) y el CT (OR = 0.69) aparecen como factores protectores (Tabla II). El IC de la variable edad incluye a la unidad (en algún supuesto hay independencia entre esta variable predictora y la dependiente) por lo que la relegamos a un segundo plano (15,16).

El siguiente factor de interés es la FA. A pesar de no haber analizado las isoenzimas de la FA asumimos por el diseño del trabajo que las frecuencias son de origen biliar y no óseo. No se ha escogido como factor de relevancia clínica por tener una OR baja (OR = 1.09). Como factor predisponente se expresa también el CA 19.9 (OR = 1,20).

La variable VLDL es la que muestra un riesgo predisponente más elevado en el modelo final (OR = 2,21). Sin embargo hemos de referir que en este factor existe un sesgo bastante importante. Su grado de colinearidad es muy alto, fruto de la aplicación de la fórmula de Friedwald (25). Los resultados de sensibilidad (96,23%) y de especificidad (92,50%) creemos que son bastante aceptables. Al intentar construir un modelo más parsimonioso los resultados de sensibilidad y especificidad disminuyeron. Después del análisis crudo del modelo final buscamos posibles interacciones, no encontrando ninguna que mejorara los valores de ajuste. No hemos encontrado tampoco ningún trabajo que relacione lípidos plasmáticos y marcadores tumorales en el momento del diagnóstico de CCRE.

En definitiva, hemos realizado una investigación sobre una serie de 53 pacientes con CCRE y 40 controles incidentes, en la que el HDL-colesterol se ha comportado con una OR parecida pero de signo contrario a la del CA 19.9 (12,20,21).

No hemos encontrado una explicación satisfactoria para esta relación inversa entre un antígeno carbohidratado del sistema Lewis y la fracción HDL. El modelo multivariante sobre el que se basa esta afirmación está pendiente de ser validado (32,35). Su confirmación facilitaría el diagnóstico temprano de este tumor tanto en atención primaria como en unidades especializadas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los Profesores Carlos Martínez Manzanares (Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla) y Emilio Sánchez-Cantalejo (Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada) el estímulo recibido para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Rose G, Blackburn H, Keys A, Shipley MJ. Colon cancer and blood cholesterol. *Lancet* 1974; 1: 181-183.
- Méndez JL, Ortega M, Toapanta G, Fabiani F, Cantillana, J, Martínez Manzanares C. Perfil lipídico en una serie de 34 pacientes con carcinoma colorrectal esporádico: estudio transversal. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* 1997; 9: 253-261.
- Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 253-261.
- Kritchevsky SB, Kritchevsky D. Serum cholesterol and cancer risk: An epidemiologic perspective. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 391-416.
- Kono S, Ikeda H, Yanai F, Yamamoto M, Shigematsu T. Serum lipids and colorrectal adenoma among male self-defense officials in northern Kyushu, Japan. *International Journal of Epidemiology* 1990; 19: 274-278.
- Winawer SJ, Flehinger BJ, Buchalter J, Herbert E, Shike M. Declining serum cholesterol levels prior to diagnosis of colon cancer. A time-trend, case-control study. *JAMA* 1990; 263: 2083-2085.
- Fernández Bañares F, Esteve M, Navarro E, Cabre E, Boix J, Abad-Lacruz A, et al. Changes of the mucosal n3 and n6 fatty acid status occur early in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Gut* 1996; 38: 254-259.
- Törnberg SA, Holm LE, Carstensen JM, Eklund, G.A. Risk of cancer of the colon and rectum in relation to serum cholesterol and betalipoprotein. *N Engl J Med* 1986; 315: 1629-1633.
- Yamada K, Araki S, Tamura M, Sakai I, Takahashi Y, Kashiwara H, Kono S. Relation of serum total cholesterol, serum triglycerides and fasting plasma glucose to colorectal carcinoma in situ. *Intern J Epidemiol* 1998; 27: 794-798.
- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Redd D, Iso H, MacMillan G, et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-1060.
- Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752-757.
- Yuste AL, Aparicio J, Segura A, López-Tendero P, Girones R, Pérez Fidalgo JA, Díaz R, Calderero V. Analysis of clinical prognostic factors for survival a time to progression in patient with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin. Colorectal Cancer* 2003; 4: 231-234.
- Sanz Rubiales A, García Álvarez G. Valor del antígeno carcinoembriionario en el seguimiento del cáncer colorrectal. *Med Clín (Barcelona)* 1998; 110: 277-278.
- Gordis, L. Case-control and cross-sectional studies. En: *Gordis, L. Epidemiology*. 2nd. Edition. W.B.Saunders Company 2000. p. 140-157.
- Silva Ayçaguer LC. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Ediciones Díaz de Santos S. A. 1995.
- Sánchez-Cantalejo Ramírez E. Regresión Logística en Salud Pública. Publicaciones de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada. Serie Monografías nº 26. 2000.
- Concato J, Perduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. I. Background goals and general strategy. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1495-1501.
- Concato J, Perduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1503-1510.
- Perduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1373-1379.
- Filella X, Molina R, Grau JJ, Piqué JM, García-Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of Ca 19.9 levels in colorectal cancer *Ann Surg* 1992; 216: 55-59.
- Filella X, Molina R, Piqué JM, García-Valdecasas JC, Grau JJ, Novell F, et al. Use of Ca 19.9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA. *Tumor Biology* 1994; 15: 1-6.
- Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958; 12: 308-320.
- Martín Perandrés RM, Vara Thorbeck R, Cano Parra MD, Gil Extremera B. Comportamiento de los índices aterogénicos bajo el efecto de la hormona del crecimiento en la enfermedad postoperatoria. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 16: 73-75.
- Fabiani F. Métodos recomendados para la determinación de lípidos en suero. *Manual de las Clínicas de Lípidos Españolas*. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Barcelona 1992; p.25-32.
- Friedwald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration with use of preparative ultracentrifugation. *Clin Chem* 1972; 18: 499-509.
- Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika* 1965; 52: 591-611.
- Doménech Massons, J.M. Comparación de dos medias: pruebas t. En: *Doménech Massons J. M. Métodos Estadísticos en Ciencias de la Salud*. Unidad Didáctica 11. Ed. Signo. Barcelona, 1999.
- Martín Andrés A. Tablas 2x2: Pearson Yates Fisher y Cía. (y VII): resumen y conclusiones. *JANO* 1997; 1193: 2174-2176.
- Irala J, Fernández-Crehuet Navajas R, Serrano del Castillo A. Intervalos de confianza anormalmente amplios en regresión logística: interpretación de resultados de programas estadísticos. *Rev Panam Salud Pública* 1997; 3: 230-233.
- EGRET. Referent Manual . First Draft. Revision 4. Statistics and Epidemiology Research Corporation and Cytel Software Corporation. Seattle. WA. USA. Copyright 1985-1993.
- Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Habbema DF. Stepwise selection in small data sets: A simulation study of bias in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 935-942.
- Berkson J. Limitations of the application of four-fold table analysis to hospital data. *Biometrics Bull* 1946; 2: 47-53.
- Adachi Y, Aramaki M, Kawano K, Shiraiishi N, Kitano S, Kaketani K. Small sigmoid colon cancer with liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 278.
- Vella JC. Valoración del estado nutricional . Contribución del laboratorio. *Rev Diagn Biol* 1998; 47: 1-9.
- Delgado Rodríguez M. Discordancias entre los estudios de ámbito hospitalario y comunitario cuando se evalúa la misma pregunta de investigación. *Gaceta Sanitaria* 2002; 16: 344-353.