

Utilidad del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico y pronóstico del cáncer colorrectal

Utility of the carcinoembryonic antigen in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer

 María Lorena Armijos Pazmiño, MD^{1*}  Laura Rocío Pazmiño Maldonado, MD¹  Leonardo Fabián Armijos Pazmiño, MD²  Sandra Jacqueline Nieto Espinoza, MD¹  Gabriel Andrés Buitrón Proaño, MD³  Consuelo Maribel Changoluisa Faz, MD⁴  María de los Ángeles Jara Córdova, MD⁵  Miguel Ángel Lara Pinto, MD⁶,  Mónica Pilar Bayas Arroba, MD⁷

¹Hospital Eugenio Espejo. Servicio de Coloproctología.

²Institut Català d' Oncologia. Servicio de Oncología y Radioterápica.

³Hospital Docente de Calderón. Servicio de Cirugía Vascular.

⁴Hospital Eugenio Espejo. Servicio de Emergencias.

⁵Hospital Eugenio Espejo. Servicio de Medicina Interna.

⁶INSNEP, Servicio de Nefrología.

⁷Panamerican Life de Ecuador. Área de Auditoría Médica.

***Autor de correspondencia:** María Lorena Armijos Pazmiño, MD. Hospital Eugenio Espejo. Servicio de Coloproctología. República del Ecuador.

Correo electrónico: mlarmijos@gmail.com

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 08/15/2021 Published/Publicado: 10/10/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.5558816>

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de tipos de cáncer más comunes y mortales a nivel mundial, por lo que establecer su correcto y temprano diagnóstico es fundamental. Entre las herramientas diagnósticas estipuladas para el CCR resaltan los marcadores tumorales (MT), como el antígeno carcinoembrionario (ACE). Este es una glicoproteína altamente expresada en células tumorales de los adenocarcinomas colorrectales, y se encuentra relacionada con los procesos carcinogénicos y metastásicos de la enfermedad. Si bien el ACE ha demostrado ser altamente específico para el CCR, la baja sensibilidad reportada en numerosa cantidad de estudios posiciona a este MT como una prueba de detección con bajo nivel diagnóstico, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica. No obstante, el ACE exhibe un alto valor pronóstico, pues su expresión se ha relacionado significativamente con una menor supervivencia libre de enfermedad, supervivencia total, recidivas del tumor y CCR metastásico. A pesar de esto, la eficacia y la sensibilidad del ACE como biomarcador del CCR ha sido puesta en duda. Por ende, es necesario el establecimiento de nuevos biomarcadores eficaces que permitan establecer un diagnóstico temprano del CCR y así disminuir la tasa de mortalidad en estos pacientes. El objetivo del presente artículo de revisión es describir cómo ocurre la expresión del ACE en pacientes con CCR, así como discutir la eficacia del mismo como método diagnóstico y pronóstico en esta enfermedad.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, antígeno carcinoembrionario, marcadores tumorales, diagnóstico, pronóstico.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common and lethal types of cancer worldwide, therefore, accurate and early diagnosis is fundamental. Among the diagnostic tools for CRC, tumor markers (TM) such as the carcinoembryonic antigen (CEA) stand out. This is a glycoprotein highly expressed in tumor cells in colorectal adenocarcinomas, and it is related to carcinogenic and metastatic processes. Although CAE has been demonstrated to be highly specific for CRC, its low sensitivity reported in numerous studies render this TM a test with low diagnostic level, deterring its application in clinical practice. Nonetheless, CAE exhibits a great prognostic value, as its expression has been significantly linked to decreased disease-free survival, total survival, tumor recurrence, and metastatic CRC. Despite this, the efficacy and sensitivity of CAE as a biomarker for CRC has been contested. Thus, it is necessary to determine new efficacious biomarkers to establish the early diagnosis of CRC and reduce mortality rates in these patients. The aim of this article is to describe how CAE expression occurs in patients with CRC, and discuss its efficacy as a diagnostic and prognostic method for this disease.

Keywords: Colorectal cancer, carcinoembryonic antigen, tumor markers, diagnosis, prognosis.

El término cáncer engloba a un grupo de patologías con etiología multifactorial caracterizadas por el crecimiento y proliferación celular de manera incontrolada e invasiva^{1,2}. Esta enfermedad provoca un severo desequilibrio homeostático con evolución, desarrollo y respuesta terapéutica muy variada³. Consecuentemente, el cáncer es considerado como la segunda causa de muerte a nivel mundial, ocasionando casi 10 millones de fallecimientos para el año 2020, de los cuales 935.000 fueron atribuidos al cáncer colorrectal (CCR)⁴.

El CCR es una de las presentaciones más comunes de esta patología, con una incidencia de 240.000 nuevos casos anuales en América⁵. Además, en ciertos países de Europa como España y Reino Unido, el CCR afecta entre 25.000-30.000 individuos al año, y es la segunda causa de muerte por cáncer en estos países^{6,7}. En la mayoría de los casos, los CCR corresponden a adenocarcinomas⁸, cuyas manifestaciones clínicas dependen de su tamaño y localización⁹. Entre las más comunes se encuentran el dolor abdominal indefinido, la pérdida de peso, sangrado oculto, alteraciones en los hábitos intestinales y disminución del calibre de la deposición^{10,11}.

Tomando en consideración que el CCR puede presentar las manifestaciones inespecíficas de una patología neoplásica⁷, es necesario realizar una historia clínica y examinación rectal adecuada en estos pacientes con el fin de determinar correctamente la presencia de las características físico-clínicas de la enfermedad¹². No obstante, no en todos los casos dicha evaluación permite diagnosticar el CCR. Es por ello que es pertinente llevar a cabo otros métodos de detección como la endoscopia¹³, examen de sangre oculta en heces¹⁴ y marcadores tumorales no enzimáticos (MT) en aquellos pacientes con sospecha de CCR¹⁵.

En relación a los MT, el antígeno carcinoembrionario (ACE) ha sido considerado por muchos clínicos e investigadores como una herramienta clave para el diagnóstico y pronóstico del CCR¹⁶⁻¹⁷. A pesar de esto, la eficacia y la sensibilidad del ACE como biomarcador del CCR ha sido puesta en duda¹⁸. El objetivo del presente artículo de revisión es describir cómo ocurre la expresión del ACE en pacientes con CCR, así como discutir la eficacia del mismo como método diagnóstico y pronóstico en esta enfermedad.

Antígeno carcinoembrionario y su rol en el cáncer colorrectal

El ACE es una glicoproteína intracelular compleja de 200 kDa¹⁹ que tiende a ser expresada en el período de desarrollo fetal en el intestino, páncreas e hígado. En situaciones fisiológicas, los valores de este antígeno solo se encuentran elevados en la circulación del feto hasta el segundo trimestre del embarazo (9-14 semanas), período en el cual los niveles de ACE disminuyen progresivamente para luego mantenerse en el tiempo²⁰. En los adultos sanos las concentraciones del ACE tienden a ser bajas²¹, observándose su expresión en las células epiteliales y calciformes del colon, células mucosas del cuello y píloro, próstata, útero, esófago y epitelios secretores^{22,23,20}.

En este orden de ideas, el glicocáliz del ACE se encuentra ubicado en la superficie apical de células mucosas de enterocitos maduros, y puede ser liberado en forma de vesículas a través de las heces. Este desprendimiento del epitelio intestinal se relaciona con la activación de la fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol (FCFI)²⁴⁻²⁶. A su vez, el ACE funciona como receptor molecular de superficie celular, regulador de señales de transducción y, principalmente, molécula de adhesión intercelular heterofílica y homofílica²⁰⁻²⁷.

Por otro lado, la expresión de este antígeno se ha observado en la superficie apical de las células tumorales del CCR²⁸. Se ha evidenciado que la elevación de las concentraciones plasmáticas del ACE en pacientes con CCR se debe a su sobreexpresión en las células tumorales que han perdido la polaridad^{29,30}. En consecuencia, se facilita y aumenta la liberación del ACE al torrente sanguíneo, lo que permite que funcione como un MT en estos pacientes³¹. En vista que la FCFI se encuentra altamente expresada en adenocarcinomas colorrectales, la liberación de ACE por las células tumorales también se le atribuye a esta enzima³².

A pesar que la relación entre los procesos de carcinogénesis del CCR y los posteriores cambios en la expresión del ACE no estén dilucidados, se ha descrito que, posiblemente, las alteraciones genéticas y funcionales de las células cancerígenas ocasionen la desregulación de factores transcripcionales nucleares como USF, Sp1 y el factor similar a Sp1. A su vez, dichos factores pueden unirse a distintos elementos implicados en el control transcripcional del gen ACE, lo cual podría explicar la base de su sobreexpresión en células tumorales colónicas³³. Asimismo, otras alteraciones genéticas y epigenéticas observadas en el CCR se han relacionado a los cambios en la expresión del ACE³⁴⁻³⁶.

Adicionalmente, el ACE se relaciona con la progresión de otros procesos carcinogénicos³⁷. Así pues, se ha reportado que la sobreexpresión de este logra suprimir la diferenciación celular en diversos tejidos, conllevando a la transformación de células epiteliales benignas en malignas³⁶. Además, el ACE interactúa con los receptores de las células natural killer (NK) e inhibe su actividad inmunitaria, lo que promueve el escape de las células tumorales de la destrucción mediada por las NK³⁸.

De manera similar, el ACE puede inhibir la apoptosis de las células tumorales mediante la supresión de la anoikis, un proceso caracterizado por el anclaje de dichas células a la matriz extracelular³⁹. Igualmente, el ACE promueve la metástasis tumoral, pues provoca la activación de los fibroblastos asociados al cáncer mediante las vías de señalización de STAT3 y AKT1-mTORC1. Estos fibroblastos secretan altos niveles de fibronectina, lo que suscita la implantación y la adherencia de las células cancerosas que expresan ACE⁴⁰. Bajo esta premisa, la estrecha relación entre todos los mecanismos mencionados y el desarrollo de los procesos carcinogénicos permite considerar al ACE como un posible biomarcador para el diagnóstico y pronóstico del CCR.

Evidencia clínica del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico y pronóstico del cáncer colorrectal

En vista de la heterogeneidad de los resultados de los estudios clínicos y la sobreexpresión del ACE en diversos tipos de cánceres, el valor diagnóstico de este MT en el CCR sigue siendo un tema en discusión^{41,42}. En este contexto, se ha determinado que los niveles de ACE pueden variar según la localidad y características histopatológicas de la enfermedad, observándose concentraciones superiores del antígeno en CCR bien diferenciados, especialmente en el cáncer de recto⁴³. De manera similar, un estudio evidenció que los pacientes con CCR exhiben niveles superiores de ACE, en comparación con aquellos que presentan enfermedad colorrectal benigna⁴⁴.

De la misma forma, un estudio retrospectivo en 238 individuos comprobó que, a medida que avanzaba el estadio del CCR de los pacientes, la incidencia de niveles de ACE superiores a >5 ng/ml aumentaba progresivamente⁴⁵. En esta línea, Wang y col.⁴⁶ llevaron a cabo un estudio retrospectivo que buscaba evaluar el valor diagnóstico de algunos biomarcadores en el CCR, entre esos, el ACE. Se determinó que este MT presentaba una alta sensibilidad (80,3%) y especificidad (75%) para el diagnóstico del CCR, reportándose un punto de corte 3,21 µg/L. Tomando en consideración estos resultados, los autores propusieron al ACE como un biomarcador efectivo para diagnosticar el CCR.

No obstante, numerosos son los investigadores y especialistas en el área que han declarado al ACE como un MT que carece de valor diagnóstico en pacientes con CCR. Por ejemplo, Su y col.¹⁸ realizaron un estudio clínico prospectivo que incluyó a 413 pacientes con CCR y cuyo objetivo era determinar la correlación entre los niveles séricos del ACE y esta enfermedad. Se evidenció que la sensibilidad global del ACE para detectar el CCR primario era del 37%. Cabe mencionar que la sensibilidad varió según el estadio de la enfermedad, siendo del 21,4%, 38,9% y 41,7% para el estadio I, II y III, respectivamente. En concordancia, Luo y col.⁴⁷ reportaron que aunque este antígeno presentaba una especificidad del 90,6%, carecía de valor diagnóstico debido a su baja sensibilidad (37,71%) en pacientes con CCR, resultados que fueron similares a los observados en otros estudios^{48,49,44}.

También, ensayos clínicos han señalado que los niveles de ACE no incrementan significativamente en pacientes con CCR recién diagnosticados⁴⁹. Estos resultados no sólo resaltan la heterogeneidad de la evidencia clínica reportada hasta los momentos, sino que, además, indican que el ACE no puede ser considerado como una herramienta totalmente eficaz para el diagnóstico de CCR. Por el contrario, Duffy⁵⁰ estableció que, a pesar que el ACE es poco útil para detectar el CCR temprano, puede revelar la recurrencia de la enfermedad con una sensibilidad y una especificidad del 80% y 70%, respectivamente. Además, posicionó al ACE como un indicador de recurrencia del CCR en pacientes asintomáticos, y como el MT más útil para la detección precoz de metástasis hepáticas en pacientes con CCR.

Asimismo, se ha explorado el valor predictivo de los niveles de ACE pre- y post-operatorios en la recurrencia del CCR⁵¹.

⁵³. Un estudio longitudinal en 3899 pacientes con CCR en estadio III evidenció que aquellos con niveles de ACE >5 ng/mL posterior a la cirugía presentaban un mayor riesgo en la recurrencia de la enfermedad y mayor riesgo de muerte. En contraste, pacientes con niveles de ACE <5 ng/mL exhibían mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y de supervivencia total (ST)⁵⁴, similar a lo observado en pacientes con CCR de estadio IV⁵⁵ y en individuos sometidos a radioterapia post-quirúrgica⁵⁶. Más allá de esto, la expresión elevada y altas concentraciones séricas de ACE posterior a la resección del adenocarcinoma, se correlacionan con tasas de SLE y ST significativamente menores⁵⁷.

Por otro lado, se ha detallado que niveles elevados del ACE en pacientes con CCR pueden estar asociados a procesos metastásicos. De hecho, evaluaciones inmunohistoquímicas han demostrado que los niveles séricos de ACE durante la recidiva del CCR se encontraban significativamente relacionados con la presencia de este biomarcador en tejidos metastásicos⁵⁸. Además, el ACE presenta una sensibilidad del 75% en el pronóstico de metástasis múltiples¹⁸, y es el MT de elección para monitorear la respuesta del CCR metastásico al tratamiento¹⁷. También se han observado niveles preoperatorios de ACE significativamente mayores en pacientes con metástasis de hígado⁵⁹. En sumatoria, Bakalakovs y col.⁶⁰ reportaron una mediana de supervivencia mayor en aquellos pacientes con CCR metastásico que presentaban niveles menores de ACE. En conjunto, dichos resultados demuestran el rol pronóstico que la expresión de ACE puede tener en la recurrencia, la supervivencia postoperatoria y procesos metastásicos del CCR.

Conclusiones

El CCR es una de las entidades más comunes y mortales de este grupo de patologías a nivel mundial, por lo que establecer su correcto y temprano diagnóstico es fundamental. Entre las herramientas diagnósticas estipuladas para el CCR resaltan los MT, como el ACE. Este es una glicoproteína altamente expresada en células tumorales de los adenocarcinomas colorrectales, y se encuentra relacionada con los procesos carcinogénicos y metastásicos de la enfermedad. Si bien el ACE ha demostrado ser altamente específico para el CCR, la baja sensibilidad reportada en numerosa cantidad de estudios posiciona a este MT como una prueba de detección con bajo nivel diagnóstico, lo que dificulta su aplicación en la práctica clínica. No obstante, el ACE exhibe un alto valor pronóstico, pues su expresión se ha relacionado significativamente con una menor SLE, ST, recidivas del tumor y CCR metastásico. Por último, es necesario el establecimiento de nuevos biomarcadores eficaces que permitan establecer un diagnóstico temprano del CCR y así disminuir la tasa de mortalidad en estos pacientes.

1. Adjiri A. Identifying and Targeting the Cause of Cancer is Needed to Cure Cancer. *Oncol Ther*. junio de 2016;4(1):17-33.
2. Wei EK, Wolin KY, Colditz GA. Time Course of Risk Factors in Cancer Etiology and Progression. *JCO*. 10 de septiembre de 2010;28(26):4052-7.
3. Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, et al. Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *IJMS*. 21 de octubre de 2013;14(10):21087-113.
4. World Health Organization. Cancer. Fact Sheets [Internet]. 2021 [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
5. Panamerican Health Organization. Colorectal Cancer [Internet]. 2021 [citado 29 de julio de 2021]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11761:colorectal-cancer&Itemid=41765&lang=es
6. García Torrecillas JM, Ferrer Márquez M, Reina Duarte Á, Rubio-Gil F. Investigación epidemiológica en cáncer colorrectal: perspectiva, prospectiva y retos bajo la óptica de explotación del Big-Data. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. noviembre de 2016;42(8):509-13.
7. Smith D, Ballal M, Hodder R, Soin G, Selvachandran S, Cade D. Symptomatic Presentation of Early Colorectal Cancer. *annals*. marzo de 2006;88(2):185-90.
8. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease*. mayo de 2001;33(4):372-88.
9. Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, Sanabria-Salas MC, Vélez A, Castro JM, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Medicine (Baltimore)*. octubre de 2016;95(40):e4883.
10. Galiano de Sánchez M. Cáncer colorrectal (CCR). *Rev Col Gastroenterol*. marzo de 2005;20(1):43-53.
11. Thompson M. Earlier symptomatic diagnosis of colorectal cancer. *Colonews*. 1999;8:3.
12. Świdarska M, Choromańska B, Dąbrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromańska K, Szczurko G, et al. The diagnostics of colorectal cancer. *wo*. 2014;18(1):1-6.
13. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. septiembre de 2012;143(3):844-57.
14. Medical Advisory Secretariat. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009;9(10):1-40.
15. Jelski W, Mroczko B. Biochemical Markers of Colorectal Cancer – Present and Future. *CMAR*. junio de 2020;12:4789-97.
16. Park JW, Chang HJ, Kim BC, Yeo HY, Kim DY. Clinical validity of tissue carcinoembryonic antigen expression as ancillary to serum carcinoembryonic antigen concentration in patients curatively resected for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):e503-11.
17. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *JCO*. 20 de noviembre de 2006;24(33):5313-27.
18. Su B-B, Shi H, Wan J. Role of serum carcinoembryonic antigen in the detection of colorectal cancer before and after surgical resection. *WJG*. 2012;18(17):2121-6.
19. Slayter H, Coligan J. Electron microscopy and physical characterization of the carcinoembryonic antigen. *Biochemistry*. 1975;14(11):2323-30.
20. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Seminars in Cancer Biology*. abril de 1999;9(2):67-81.
21. Xiang W, Lv Q, Shi H, Xie B, Gao L. Aptamer-based biosensor for detecting carcinoembryonic antigen. *Talanta*. julio de 2020;214:120716.
22. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *Cell*. abril de 1989;57(2):327-34.
23. Nap M, Mollgard K, Burtin P, Fleuren G. Immunohistochemistry of carcino-embryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *Tumour Biol*. 1988;9(2-3):145-53.
24. Screaton RA, DeMarte L, Dráber P, Stanners CP. The Specificity for the Differentiation Blocking Activity of Carcinoembryonic Antigen Resides in Its Glycophosphatidyl-Inositol Anchor. *Journal of Cell Biology*. 7 de agosto de 2000;150(3):613-26.
25. Matsuoka Y, Matsuo Y, Okamoto N, Kuroki M, Kuroki M, Ikehara Y. Highly Effective Extraction of Carcinoembryonic Antigen with Phosphatidylinositol-Specific Phospholipase C. *Tumor Biol*. 1991;12(2):91-8.
26. Kinugasa T, Kuroki M, Yamanaka T, Matsuo Y, Oikawa S, Nakazato H, et al. Non-proteolytic release of carcinoembryonic antigen from normal human colonic epithelial cells cultured in collagen gel. *Int J Cancer*. 1 de julio de 1994;58(1):102-7.
27. Öbrink B. CEA adhesion molecules: multifunctional proteins with signal-regulatory properties. *Current Opinion in Cell Biology*. octubre de 1997;9(5):616-26.
28. Tiernan JP, Perry SL, Verghese ET, West NP, Yeluri S, Jayne DG, et al. Carcinoembryonic antigen is the preferred biomarker for in vivo colorectal cancer targeting. *Br J Cancer*. febrero de 2013;108(3):662-7.
29. Ordóñez NG. The Immunohistochemical Diagnosis of Mesothelioma: A Comparative Study of Epithelioid Mesothelioma and Lung Adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. agosto de 2003;27(8):1031-51.
30. Ilantzis C, Jothy S, Alpert LC, Draber P, Stanners CP. Cell-surface levels of human carcinoembryonic antigen are inversely correlated with colonocyte differentiation in colon carcinogenesis. *Lab Invest*. mayo de 1997;76(5):703-16.
31. Téllez-Ávila FI, García-Osogobio SM. El antígeno carcinoembriionario: a propósito de un viejo conocido. *Revista de investigación clínica*. diciembre de 2005;57(6):814-9.
32. Asadi S, Jamali M, Mohammadzadeh H. Identification of carcinoma embryonic antigen release mechanism Carcinoembryonic Antigen (CEA) from the surface of colorectal cancer cells. *Res Rev Insights*. 2017;1(2):1000109.
33. Hauck W, Stanners CP. Transcriptional Regulation of the Carcinoembryonic Antigen Gene. *Journal of Biological Chemistry*. febrero de 1995;270(8):3602-10.
34. Hauck W, Stanners CP. Control of carcinoembryonic antigen gene family expression in a differentiating colon carcinoma cell line, Caco-2. *Cancer Res*. 1 de julio de 1991;51(13):3526-33.

35. Fleming NI, Jorissen RN, Mouradov D, Christie M, Sakthianandeswaren A, Palmieri M, et al. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer. *Cancer Res.* 15 de enero de 2013;73(2):725-35.
36. Rizeq B, Zakaria Z, Ouhtit A. Towards understanding the mechanisms of actions of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in cancer progression. *Cancer Sci.* enero de 2018;109(1):33-42.
37. Blumenthal RD, Hansen HJ, Goldenberg DM. Inhibition of Adhesion, Invasion, and Metastasis by Antibodies Targeting CEACAM6 (NCA-90) and CEACAM5 (Carcinoembryonic Antigen). *Cancer Res.* 1 de octubre de 2005;65(19):8809-17.
38. Stern N, Markel G, Arnon TI, Gruda R, Wong H, Gray-Owen SD, et al. Carcinoembryonic Antigen (CEA) Inhibits NK Killing via Interaction with CEA-Related Cell Adhesion Molecule 1. *J Immunol.* 1 de junio de 2005;174(11):6692-701.
39. Ordoñez C, Sreaton RA, Ilantzis C, Stanners CP. Human carcinoembryonic antigen functions as a general inhibitor of anoikis. *Cancer Res.* 1 de julio de 2000;60(13):3419-24.
40. Abdul-Wahid A, Cydzik M, Fischer NW, Prodeus A, Shively JE, Martel A, et al. Serum-derived carcinoembryonic antigen (CEA) activates fibroblasts to induce a local re-modeling of the extracellular matrix that favors the engraftment of CEA-expressing tumor cells. *Int J Cancer.* 15 de octubre de 2018;143(8):1963-77.
41. Guadagni F, Ferroni P, Carlini S, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. A re-evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) as a serum marker for breast cancer: a prospective longitudinal study. *Clin Cancer Res.* agosto de 2001;7(8):2357-62.
42. Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *OTT.* septiembre de 2017;10:4591-8.
43. Siregar GA, Sibarani H. Comparison of Carcinoembryonic Antigen Levels Among Degree of Differentiation and Colorectal Cancer's Location in Medan. *Open Access Maced J Med Sci.* 14 de octubre de 2019;7(20):3447-50.
44. Zhang S-Y, Lin M, Zhang H-B. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 de agosto de 2015;8(8):9404-9.
45. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Diseases of the Colon & Rectum.* marzo de 1994;37(3):272-7.
46. Wang Y-R, Yan J, Wang L. The diagnostic value of serum carcinoembryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *J Can Res Ther.* 2014;10(8):307-9.
47. Luo H, Shen K, Li B, Li R, Wang Z, Xie Z. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer. *Oncol Lett.* 18 de mayo de 2020;20(1):742-50.
48. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surgical Oncology.* marzo de 2009;18(1):15-24.
49. Al-Shuneigat JM, Mahgoub SS, Huq F. Colorectal carcinoma: nucleosomes, carcinoembryonic antigen and ca 19-9 as apoptotic markers; a comparative study. *J Biomed Sci.* 2011;18(1):50.
50. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen as a Marker for Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? *Clinical Chemistry.* 1 de abril de 2001;47(4):624-30.
51. Wang W-S, Lin J, Chiou T, Liu J, Fan F, Yen C, et al. Preoperative Carcinoembryonic Antigen Level as an Independent Prognostic Factor in Colorectal Cancer: Taiwan Experience. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 1 de enero de 2000;30(1):12-6.
52. Cribleros Barrenechea JR, Herrera Solís T, Arroyo Acevedo JL. Antígeno carcinoembrionario en la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal. *Anales de la Facultad de Medicina.* abril de 2014;75(2):137-43.
53. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, et al. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Predictive Factor of Recurrence After Curative Resection of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* diciembre de 2008;15(12):3433-9.
54. 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.* julio de 2019;28(7):1153-61.
55. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, et al. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer patients after R0 resection. *Journal of Surgical Research.* octubre de 2016;205(2):384-92.
56. Huang E-Y, Chang J-C, Chen H-H, Hsu C-Y, Hsu H-C, Wu K-L. Carcinoembryonic antigen as a marker of radioresistance in colorectal cancer: a potential role of macrophages. *BMC Cancer.* diciembre de 2018;18(1):321.
57. Park JW, Chang HJ, Kim BC, Yeo HY, Kim DY. Clinical validity of tissue CEA expression as ancillary to serum CEA concentration in patients curatively resected for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* mayo de 2013;n/a-n/a.
58. Saito G, Sadahiro S, Okada K, Tanaka A, Suzuki T, Kamijo A. Relation between Carcinoembryonic Antigen Levels in Colon Cancer Tissue and Serum Carcinoembryonic Antigen Levels at Initial Surgery and Recurrence. *Oncology.* 2016;91(2):85-9.
59. Pakdel A, Malekzadeh M, Naghibalhossaini F. The association between preoperative serum CEA concentrations and synchronous liver metastasis in colorectal cancer patients. *CBM.* 23 de febrero de 2016;16(2):245-52.
60. Bakalakos E, Burak W, Young D, Martin E. Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? *The American Journal of Surgery.* enero de 1999;177(1):2-6.