

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



**Modelo de seguimiento postoperatorio del carcinoma
colorrectal: monitorización de marcadores tumorales y
correlación clínico-morfológica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

José Luis Gómez Muñoz

Director

E. Vincent Hamelin

Madrid 2004

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**MODELO DE SEGUIMIENTO
POSTOPERATORIO DEL
CARCINOMA COLORRECTAL:
MONITORIZACION DE MARCADORES
TUMORALES Y CORRELACION
CLINICO-MORFOLOGICA**

José Luis Gómez Muñoz

Madrid, 1993

Colección Tesis Doctorales. N.º 230/93

X-53-125960-8

© José Luis Gómez Muñoz

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.
Madrid, 1993.
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-38952-1993



La Tesis doctoral de D.

fué Luis Yáñez
Muñoz
titulada *Modelo de seguimiento postoperatorio*
del carcinoma colorrectal.

Director Dr. D. *Elisabeth Vincent*

fué leída en la Facultad de MEDICINA de la
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

el día *17* de *septiembre* de 19*92* ante el tribunal constituido
por los siguientes Profesores:

Presidente *Prof. D. J. Trancineros Casanova*

Vocal *Prof. D. S. Tamarit*

Vocal *Prof. Dr. del Castillo.*

Vocal *Dr. Di. Cordero*

Secretario *Prof. Dr. J. Alonso F. Herrera*

habiendo recibido la calificación de *Apto. V. con laude*
unánimidad

Madrid, a *17* de *septiembre* de 19*92*

El Secretario del Tribunal,

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

**MODELO DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO
DEL CARCINOMA COLORRECTAL:
MONITORIZACION DE MARCADORES TUMORALES
Y CORRELACION CLINICO-MORFOLOGICA**

TESIS DOCTORAL

JOSE LUIS GOMEZ MUÑOZ
Madrid 1992

DIRECTOR: Dra. Elisabeth Vincent Hamelin

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

DOÑA ELISABETH VINCENT HAMELIN, PROF. TITULAR NUMERARIO DE CIRUGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo de investigación titulado "MODELO DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO DEL CARCINOMA COLORECTAL: MONITORIZACION DE MARCADORES TUMORALES Y CORRELACION CLINICO-MORFOLOGICA", ha sido realizado por D. JOSE LUIS GOMEZ MUÑOZ, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid. Este trabajo reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a dieciséis de Junio de mil novecientos noventa y dos.

V.º B.º

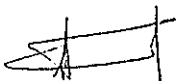
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo: _____

(fecha y firma)

N.I.F.:



Fdo: Elisabeth Vincent Hamelin

(fecha y firma) 16 Junio 1.992

N.I.F.: 50.412.974

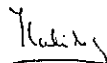
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "MODELO DE SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO DEL CARCINOMA COLORRECTAL: MONITORIZACION DE MARCADORES TUMOR Y CORRELACION CLINICO-MORFOLOGICA", realizada por D. JOSE LUIS GOMEZ MUÑOZ, ha sido considerada apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador, por el Consejo del Departamento.

Fecha reunión
Consejo Departamento

15 de Junio de 1.992

El Director del Departamento



Fdo: Prof. J.L. Balibrea

(fecha y firma)

17 de Junio 1.992

*Todo hombre puede ser
si se lo propone
escultor de su propio cerebro*

RAMON Y CAJAL

*A Marta, a María Antonia y a mi familia
con mi cariño y mi gratitud*

AGRADECIMIENTOS

A la Prof. Dra. D^a Elisabeth Vincent Hamelin mi más sincero agradecimiento por el valioso tiempo que ha dedicado a la dirección de esta tesis, por sus acertados consejos y sus incansables palabras de ánimo.

Al Prof. Dr. D. Manuel Domínguez Carmona, por su generoso entusiasmo y su impulso constante a mi trabajo. Sirva este testimonio de gratitud como homenaje al maestro, a quien a su gran categoría científica sólo le superan sus extraordinarios valores humanos.

Al Dr. Javier Sarmiento, excelente compañero y mejor amigo, por ser el cicerone que todo neófito en la investigación necesita.

Al Dr. Jesús Moreno Sierra, por facilitarme la labor bibliográfica y compartir conmigo su inestimable experiencia.

A Jesús Marroig, a Jorge, Concha y a quienes involuntariamente omito, por su ejemplar amistad y desinteresada ayuda.

Con placer y profundo sentido de gratitud deseo destacar la ayuda extraordinaria de mi familia. La de mis padres por su confianza ciega en mí, la de María Antonia, mi hermana, por su contribución y estímulo constante. La de Marta, mi novia, por alentar y fortalecer mi voluntad y hacer de mi anhelo el suyo.

Deliberadamente he querido reservar este lugar para atestiguar mi mayor consideración y reconocimiento al Prof. Dr. D. Jesús Álvarez Fernández-Represa, por haber puesto a mi disposición los medios técnicos de su Servicio y haberme hecho partícipe del mismo. Sin su atenta y valiosa ayuda esta obra no hubiera podido completarse. A las personas que integran el Servicio de Cirugía I mi agradecimiento y respeto profesional.

Es evidente que la calidad que pueda tener esta obra depende de muchos. Los errores han de corresponder estrictamente al firmante.

TOMO I

INDICE

INDICE

TOMO I

INTRODUCCION

EPIDEMIOLOGIA	15
EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA	18
FACTORES DE RIESGO AUMENTADO.....	21
ANATOMIA PATOLOGICA	32
CONCEPTO Y CLASIFICACION	34
ANATOMIA PATOLOGICA MACROSCOPICA	35
ANATOMIA PATOLOGICA MICROSCOPICA	37
HISTORIA NATURAL	46
I LOCALIZACION ANATOMICA. MECANISMOS DE DISEMINACION	49
II ESTADIAJE. VALORACION CRITICA DE LAS PRINCIPALES CLASIFICACIONES	70

DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN	85
I DIAGNOSTICO	87
I.1 ESTUDIOS DE LOCALIZACIÓN Y CONFIRMACIÓN DIAGNOSTICA	90
I.2 MÉTODOS PARA VALORACIÓN DE LA EXTENSIÓN LOCAL Y A DISTANCIA	103
II PREVENCIÓN	104
II.1 PREVENCIÓN PRIMARIA	104
II.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA	105
 FACTORES PRONÓSTICOS	 110
I FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	114
II FACTORES CLÍNICOS	116
III FACTORES ANATOMO-PATOLÓGICOS	122
 TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS	 127
TIPOS DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	131
CONDICIONANTES DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA	139
 METASTASIS HEPÁTICAS	 141
PROCESO DE METASTATIZACIÓN HEPÁTICA	143
ESTADIAJE DE LAS METASTASIS HEPÁTICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL	148
PREVENCIÓN DE LAS METASTASIS HEPÁTICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL	156

INDICE

MARCADORES TUMORALES	158
I. CONCEPTO ACTUAL DE MARCADOR TUMORAL	161
ESTRUCTURAS CELULARES Y SU COMPORTAMIENTO COMO MARCADOR TUMORAL	162
MECANISMOS DE TRASDUCCION DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO.....	172
ANTIGENOS ASOCIADOS A TUMORES	175
II. CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES.....	177
III. MARCADORES TUMORALES SELECCIONADOS EN NUESTRO ESTUDIO.....	179
 <i>HIPOTESIS</i>	 198
 <i>OBJETIVOS</i>	 201
 <i>MATERIAL Y METODO</i>	 204
- DEFINICION DEL ESTUDIO.....	207
- I. ELECCION DE LA MUESTRA.....	212
- II. ESTUDIOS PREOPERATORIOS.....	213
- III. TRATAMIENTOS QUIRURGICOS.....	224
- IV. ANATOMIA PATOLOGICA.....	231
- V. ESTUDIOS POSTOPERATORIOS.....	237
- VI. ANALISIS Y TRATAMIENTO ESTADISTICO.....	239

TOMO II

RESULTADOS --- 259

- ESTADISTICA DESCRIPTIVA.....	261
. EDAD DE PRESENTACION.....	261
. SEXO.....	271
. LOCALIZACION TUMORAL.....	276
. ESTUDIO HISTOLOGICO.....	284
. ESTADIAJE TUMORAL.....	284
. DIFERENCIACION TUMORAL.....	292
. POLIPOS.....	295
. INTERVENCION QUIRURGICA.....	301
. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.....	303
- ESTUDIO PORMENORIZADO DE LOS MARCADORES TUMORALES.....	317
. CEA.....	318
. AFP.....	349
. CA 19.9.....	378
. FA.....	407
. LDH.....	436
. PHI.....	465
. GGT.....	494

DISCUSION _____ 522

- ESTADISTICA DESCRIPTIVA.....	524
. EDAD DE PRESENTACION.....	524
. SEXO.....	525
. LOCALIZACION TUMORAL.....	526
. ESTUDIO ANATOMO-PATOLOGICO.....	528
. ESTADIAJE TUMORAL.....	528
. DIFERENCIACION.TUMORAL.....	531
. POLIPOS.....	532
. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.....	533
- ESTUDIO PORMENORIZADO DE LOS MARCADORES TUMORALES.....	535
. CEA.....	535
. AFP.....	544
. CA 19.9.....	550
. FA.....	556
. LDH.....	561
. PHI.....	565
. GGT.....	570

CONCLUSIONES _____ 578

BIBLIOGRAFIA _____ 582

INTRODUCCION

EPIDEMIOLOGIA

INDICE

INTRODUCCION.

EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

- Incidencia y Distribución geográfica.
- Edad.
- Sexo.

FACTORES GENETICOS DE RIESGO AUMENTADO

DIETA

- Análisis de los componentes dietéticos.
 - . Grasa
 - . Proteínas y carne.
 - . Fibra dietética
 - . Los vegetales como factor protector
- Otros nutrientes y factores ambientales.

LESIONES PRENEOPLASICAS

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

CARCINOMA COLORRECTAL PREVIO

OTROS FACTORES PREDISPONENTES

EPIDEMIOLOGIA

INTRODUCCION

El Cáncer colorrectal es una enfermedad que parece estrechamente ligada al nivel de desarrollo socioeconómico y, por extensión, al grado de occidentalización en el estilo de vida (1).

Aunque determinados síndromes genéticos predisponen al desarrollo de carcinomas colorrectales, los estudios sobre incidencia y prevalencia, además de los datos desprendidos de observaciones migratorias, desvelan que los factores asociados al riesgo de padecer esta neoplasia son fundamentalmente de tipo ambiental, siendo la dieta el factor de riesgo más fuertemente incriminado.

A pesar de los esfuerzos por identificar otros factores de riesgo específicos, no se han alcanzado, por el momento, conclusiones definitivas. Si parece haber unanimidad en considerar la importancia de las lesiones preneoplásicas o el carcinoma colorrectal previo como condicionantes etiológicos, a los que habría que añadir un amplio abanico de factores predisponentes y concausales.

EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

Incidencia y Distribución geográfica

Los tumores de colon y recto constituyen la tercera localización tumoral más frecuente en la población mundial (Fig. 1.1) y, si nos circunscribimos al área occidental desarrollada, suponen casi sistemáticamente la segunda neoplasia más frecuente, sólo superada por el cáncer de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer (2).

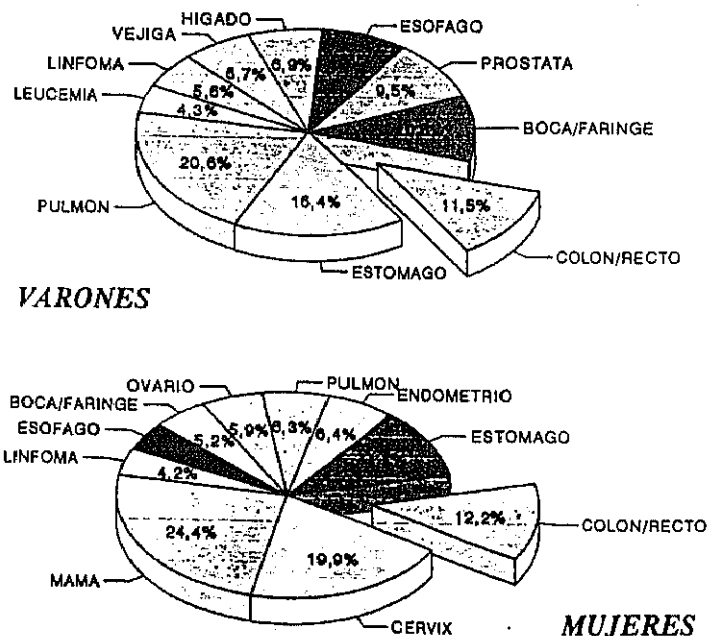


Fig. 1.1
Frecuencia relativa (%) de los diez tumores
más frecuentes por sexo a escala mundial.

En el área mediterránea y, por extrapolación, en nuestro medio, el cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en incidencia, por detrás del cáncer de pulmón y de mama; y en cuanto a tasa de mortalidad supuso en 1982 la quinta causa de muerte en el hombre y la tercera en la mujer (3) (Fig. 1.2).

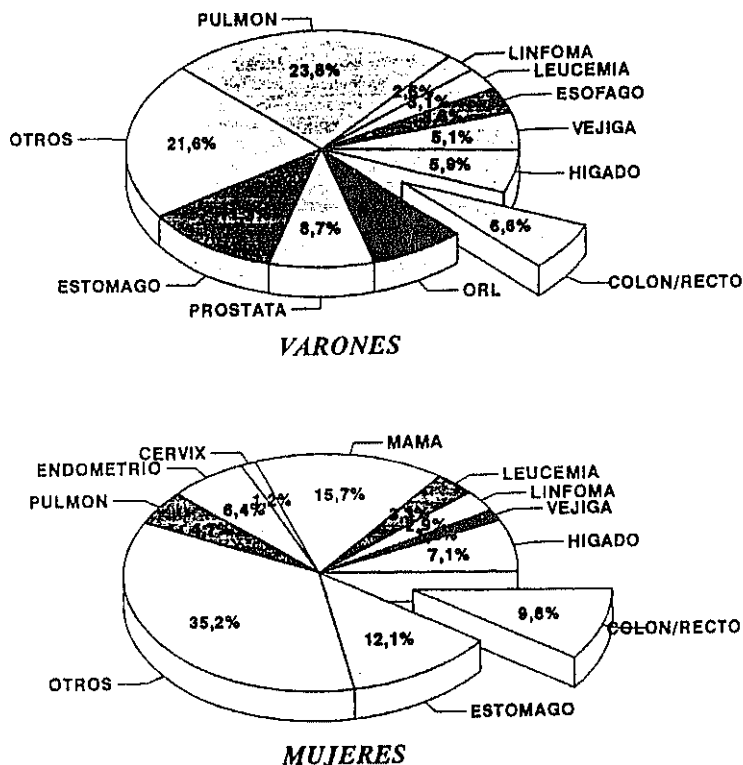


Fig. 1.2
Mortalidad (%) de los 10 tumores
más frecuentes en España (1982)

Por zona geográfica, las tasas más elevadas corresponden a Norteamérica, Canadá, Australia y Europa Nortoccidental. En los países asiáticos -a excepción de Japón- este tipo de tumores son una enfermedad rara y llega a ser casi excepcional en la mayoría de los países africanos (4).

Edad

En los tumores de intestino grueso, así como en la mayoría de neoplasias de estirpe epitelial, la incidencia crece exponencialmente con la edad y, este incremento es independiente de la localización (colon o recto) y del área geográfica (riesgo elevado o bajo) (5) (6)

El 50% de los enfermos está incluido entre los 50-70 años, porcentaje que se eleva hasta el 70% si el rango de edad se amplía hasta los 79 años (7).

Sexo

Por sexos, la relación varón/mujer en la incidencia de cáncer de colon está próxima a la unidad, mientras que el cáncer de recto es más frecuente entre los varones. Ello induce a pensar que, al menos parcialmente, los factores etiológicos que actúan en el cáncer de colon y recto, puedan no ser idénticos, o que existan factores intrínsecos por sexo capaces de modificar la actuación de los factores incidentales de riesgo (5) (8).

FACTORES GENETICOS DE RIESGO AUMENTADO

Aunque la mayoría de los tumores de intestino grueso guardan una correlación directa con determinados factores ambientales, un pequeño porcentaje de ellos, en torno al 5%, están ligados a lesiones hereditarias (9). Así en el Síndrome de Poliposis colónica familiar, en el de Gardner y en el de Turcot, el riesgo de desarrollar cáncer colorectal va aumentando con la edad, a partir de la adolescencia, hasta llegar a afectar a la práctica totalidad de los enfermos si no se extirpa el intestino (10).

Otro tipo de neoplasias genéticamente determinadas se engloban dentro del denominado Síndrome hereditario de cáncer de colon no asociado a poliposis (9 (11)). Este síndrome de transmisión autosómica dominante, se caracteriza por la aparición de carcinomas en múltiples órganos y antecedentes familiares de cáncer colónico. Dadas las características proteiformes del mismo, se ha efectuado una reciente clasificación de sus variedades en dos grupos: Lynch tipo I, que presenta exclusivamente cáncer de colon hereditario y Lynch tipo II en el cual las neoplasias se distribuyen además en otros órganos (mama, ovario, endometrio, estómago...)

Es importante constatar, en relación a la importancia relativa que se le puede adjudicar al factor genético que los parientes de primer grado de enfermos con esta patología tienen un riesgo entre dos y cuatro veces superior de padecer esta neoplasia que la población general (12), mostrando, además, un riesgo aumentado de presentar pólipos adenomatosos en el intestino grueso.

DIETA

Desde que en 1967 WINDER y SHIGEMATSU (13) sugirieron la importancia de los factores dietéticos y, en particular el consumo de grasa en la etiopatogenia del cáncer colorrectal, han sido numerosos los estudios descriptivos que han hallado correlaciones positivas entre esta neoplasia y el consumo de diferentes nutrientes (grasa total y animal, proteínas, carne, calorías totales) (Tabla 1.1)

TABLA 1.1

Relación entre factores de riesgo dietético y Cáncer Colorrectal. (Estudios de casos-control)					
Autor. (ref.)	Grasa	Proteína	Carne	Fibra	Veget.
JAIN, 1980 (14)	+	+	+	0	
MANOUSOS, 1983 (15)			+		-
BRISTOL, 1985 (16)	+	0		0	
McQUART, 1986 (17)	0	0	0	0	-
POTTER, 1986 (18)	0	+		+	
LA VECCHIA, 1988 (19)			+		-
TUYNIS, 1988 (20)			+	-	-

BOSCH FX, BENITO E, 1989 (21)

No menos importante han sido los estudios prospectivos y de comparación entre casos y controles para ver las implicaciones que tiene la modificación en los hábitos dietéticos. En este sentido es de destacar, que las poblaciones migrantes entre países con diferentes incidencias con cáncer de colon y recto, adoptan rápidamente el riesgo característico de la población de destino, siendo este efecto mucho más evidente en generaciones sucesivas y más rápido en el varón (1) (5) (22).

Análisis de los componentes dietéticos.

Grasa

Son factor de riesgo el consumo excesivo de grasas saturadas o la deficiencia relativa en el consumo de grasas poliinsaturadas. La correlación es muy positiva para el contenido en grasa total y grasa de origen animal de la dieta, pero no para las grasas vegetales (Tabla 1.2), que según un reciente estudio, parece tener un efecto protector (17), efecto que también aparece en relación a los pólipos adenomatosos de colon y recto (23).

TABLA 1.2

Correlación entre el tipo de grasa y la tasa de mortalidad por Cáncer de Colon. (Distribución por sexos en 30 países estudiados)		
	Hombres	Mujeres
Grasa total	0,64 (*)	0.58 (*)
Grasa animal	0,67 (*)	0,66 (*)
Grasa vegetal	0,12	0,01

(*): $p < 0,01$

ROSE DP, et al, 1986 (24)

El Comité sobre Dieta, Nutrición y Cáncer de la National Academy of Sciences de los Estados Unidos concluye en este sentido: "Los estudios epidemiológicos y los datos en animales en experimentación aportan evidencias convincentes de que el incremento en la ingesta de grasa total aumenta la incidencia de cáncer en determinadas localizaciones y particularmente en el colon y, contrariamente, el riesgo es menor cuando disminuye la ingesta de grasa" (25).

Proteínas y Carne.

Los resultados en este caso son controvertidos. Mientras para algunos autores (18) (14) existe un incremento en el riesgo conforme aumenta el consumo de proteína total, encontrando incluso correlación positiva entre la ingesta de proteínas totales y la mortalidad por cáncer de intestino grueso, para otros, los datos no son aún concluyentes (16) (17).

En cuanto a la carne, parece haber un aumento del riesgo de padecer cáncer de colon asociado a su consumo (19) (20) (21), especificando algunos autores, como HAENZEL (26) y MANOUSOS (15) una singular consistencia en la asociación al consumo de carne de ternera.

Fibra Dietética

Las investigaciones en animales de experimentación, así como las observaciones epidemiológicas, parecen demostrar que la fibra dietética protege, o al menos retrasa, la aparición de neoplasias colónicas (27). Por un lado, la fibra, al acelerar el tránsito intestinal, disminuye el tiempo de contacto de carcinógenos presentes en las heces. Por otro, la carencia en fibras favorece el crecimiento de bacterias anaerobias que producen metabolitos cancerígenos como los esteroides neutros (28).

El Comité sobre Dieta, Nutrición y Cáncer, anteriormente citado, se pronuncia en este sentido expresando que "si bien hay algún efecto protector de la fibra, éste puede

de ser causado por un componente específico, más que por la fibra total (25).

Los Vegetales como factor protector

Son numerosos los trabajos que ha centrado su investigación epidemiológica en el consumo de vegetales y el efecto protector que éstos tienen frente al cáncer de colon y recto. Las evidencias más consistentes se refieren en particular a las hortalizas del tipo Brassica, como la col, coliflor, remolacha, etc (15) o al consumo de determinados aceites vegetales (sobre todo el de oliva) cuyo beneficio resulta patente a partir de un nivel elevado de consumo (21).

Otros Nutrientes y Factores ambientales

En los últimos años se ha investigado el papel de determinados micronutrientes dietéticos (minerales, oligoelementos...). Aunque los resultados son aún preliminares, parece ser que el calcio (29) (30) podría amortiguar la capacidad carcinogénica de algunos componentes de las heces, como los ácidos grasos o biliares, ambos potencialmente tóxicos para la mucosa colónica (28).

Las hipótesis que atribuían un aumento del riesgo entre bebedores de alcohol y, en concreto de cerveza, no han podido ser confirmadas en un estudio reciente de KEBAT, HOWSON y WYNDER (31) (32); sin embargo otros factores, como la obesidad (33) o el sedentarismo en el trabajo (32), sí han mostrado una asociación con el riesgo de cáncer de colon, especialmente entre los varones, asociación que no ha sido estadísticamente significativa para el cáncer de recto.

En cuanto a la paridad y otros aspectos de la consuelación ginecológica, cabe señalar, aunque todavía con cierta cautela, una disminución del riesgo unida al número de embarazos a término (8) (34) (35).

LESIONES PRENEOPLASICAS

Es un hecho ampliamente aceptado que la mayoría, si no la totalidad, de los adenocarcinomas de colon se desarrollan a partir de adenomas preexistentes. La degeneración maligna de un pólipo adenomatoso es más probable si se conjugan ciertos elementos: componente vellosa, tamaño superior a 2 cm, displasia epitelial severa y si son múltiples (36) (37).

Histológicamente estas lesiones muestran formas de transición adenoma-displasia-carcinoma (38) (36). Esta teoría, que postula que el epitelio adenomatoso representa el tejido precursor del que surgen los carcinomas colorrectales, se basa en los siguientes hechos (37) (36) (40) (41).

- a) Predilección tanto de los adenomas de mayor tamaño como de los carcinomas por localizarse en el colon izquierdo (Fig. 1.3)
- b) Menor número y tamaño de adenomas en países con baja incidencia de cáncer de colon.
- c) Presencia de tejido adenomatoso residual en especímenes quirúrgicos de adenocarcinoma; hecho más frecuente en fases tempranas de la enfermedad en las que el tejido carcinomatoso no ha reemplazado por completo al adenoma.
- d) Casos documentados de carcinoma invasivo en los que se objetiva el espectro completo de lesiones desde tejido adenomatoso benigno con displasia de distintos grados hasta carcinoma in situ.
- e) Presencia de adenomas en aproximadamente un tercio de los especímenes quirúrgicos de carcinoma colónico.

f) Reducción de la incidencia de carcinoma colónico tras la extirpación de los adenomas.

g) Aparición del pico de incidencia de adenomas 5-10 años después que el de carcinomas.

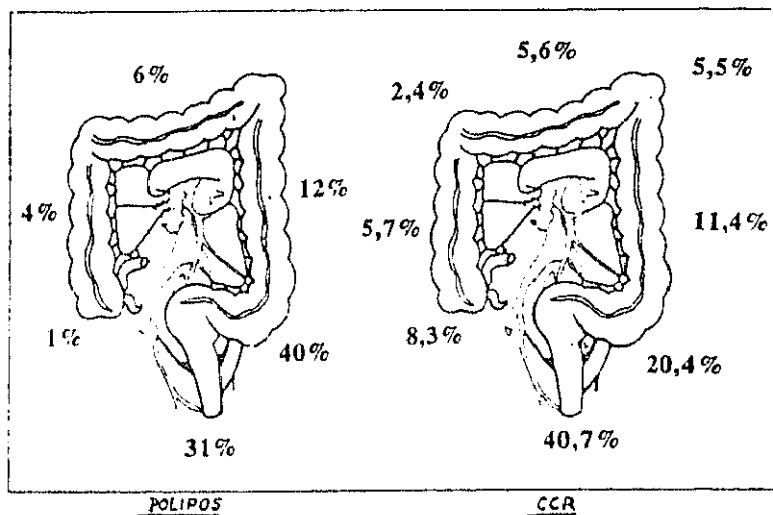


Fig. 1.3
Comparación de las distintas localizaciones anatómicas
de Pólipos y Carcinomas Colorrectales

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Si se comparan los enfermos con Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con la población general, se puede observar una mayor frecuencia de carcinoma colorrectal, sobre todo cuando la afectación de la mucosa es extensa y el curso de la enfermedad prolongado (42) (43) (44).

En efecto, si tomamos en consideración la primera variable, extensión de la enfermedad, parece estar demostrado que a mayor extensión (pancolitis ulcerosa), mayor riesgo de degeneración maligna. Comparativamente, la proctitis ulcerosa entrañaría un riesgo mínimo o nulo de malignización (45).

El riesgo acumulado de cáncer aumenta también con la duración de la enfermedad. Se ha estimado un riesgo de malignización del 12% para la pancolitis de 15 años de desarrollo, del 23% con 20 años y, 42% con 24 (44), existiendo, un aumento exponencial por encima de los 8 años de evolución (46).

El desarrollo de cáncer en la Enfermedad Crohn de intestino delgado y colon está menos confirmado, pero se admite que el comienzo precoz y largo tiempo de evolución (superior a 20 años) presupone también un alto riesgo de degeneración maligna, aunque siempre menor que en la colitis ulcerosa (42).

El carcinoma de colon que acompaña a la EII presenta diferencias importantes si se compara con el de la población general (44) (46):

- El tumor suele ser de origen multicéntrico; por tanto son más frecuentes los tumores múltiples.
- La distribución es más uniforme a lo largo del colon, en contraste con los enfermos sin colitis, en los que predomina la localización en rectosigma.

- Macroscópicamente más de la mitad de los casos son tumores planos e infiltrantes, por lo que pueden pasar fácilmente inadvertidos en la exploración radiológica y endoscópica.

Estos datos unidos a que muchos de los primeros signos de alerta clínica (hemorragia rectal, alteración del ritmo intestinal...) quedan solapados por la propia colitis, hacen del diagnóstico una empresa difícil, sólo posible con un seguimiento periódico y exhaustivo.

CARCINOMA COLORRECTAL PREVIO

Del total de enfermos que manifiestan cáncer colorrectal primitivo, aproximadamente el 30% mostrará una enfermedad diseminada o tumor irresecable en el momento del diagnóstico, pudiéndose en el otro 70% realizar una resección potencialmente curativa, si bien, entre un 35-40% de los enfermos que sobrevivan a la interacción desarrollarán, en los siguientes 5 años, un cáncer recurrente (47).

La recurrencia locorregional aislada acontece en el 10-15% de los pacientes, mientras que el otro 20-25% la recurrencia será combinada (local y a distancia) (48) (Fig. 1.4).

La aparición de una recurrencia locorregional aislada después de una resección aparentemente curativa, indica una erradicación incompleta de todas las células cancerosas durante la operación primaria, guardando el número de células residuales una relación directa con el intervalo de aparición de la recurrencia locorregional (49).

Aproximadamente la mitad de los pacientes que manifiesta una recurrencia locorregional lo hacen dentro del primer año de evolución, y cerca del 70% en los dos primeros años (50) (51). Esto supone que cuanto mayor sea el número de células residuales postresección más temprana será la aparición clínica de recurrencias.

Por su parte el riesgo de aparecer un cáncer metacrónico también aumenta con el tiempo, siendo aproximadamente del 3% a los quince años, y hasta del 10% si, además, existían pólipos adenomatosos sincrónicos (50).

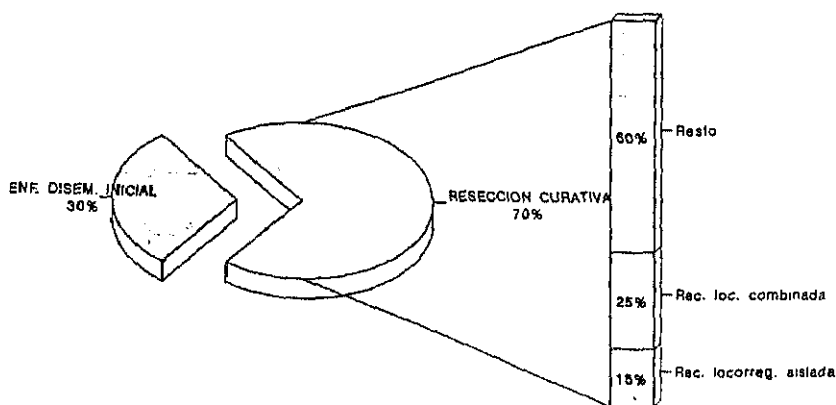


Fig. 1.4
*Recurrencia locoregional (aislada y combinada)
 por Carcinoma Colorrectal*

OTROS FACTORES PREDISPONENTES

Determinadas condiciones patológicas se han relacionado con un riesgo aumentado de padecer cáncer de intestino grueso, entre ellas y, sin existir todavía datos concluyentes, cabe destacar (36) (52) :

- Colectectomía previa .
- Antecedente de neoplasia de mama
- Antecedente de neoplasia de endometrio.
- Ureterosigmoidostomía de más de 20 años de evolución
- Radioterapia pélvica y/o abdominal.
- Dermatomiositis
- Acantosis nigricans
- Inmunosupresión.

***ANATOMIA
PATOLOGICA***

INDICE

CONCEPTO Y CLASIFICACION

ANATOMIA PATOLOGICA MACROSCOPICA

1. Forma polipoide (vegetante)
2. Forma infiltrativa (anular)
3. Linitis plástica

ANATOMIA PATOLOGICA MICROSCOPICA

- * Adenocarcinoma no mucoso
 - Bien diferenciado o grado I
 - Moderadamente diferenciado o grado II
 - Pobrementemente diferenciado o grado III
- * Adenocarcinoma mucoso
 - Intracelular o de células en "anillo de sello"
 - Extracelular o mucoso propiamente dicho
- * Otras neoplasias malignas

ANAT. PATOLOGICA

CONCEPTO Y CLASIFICACION

Bajo el epígrafe "cáncer colorrectal" se engloba una amplia variedad de procesos malignos cuya heterogeneidad histológica queda manifiesta por las múltiples clasificaciones que, para dilucidar su naturaleza, se han propuesto.

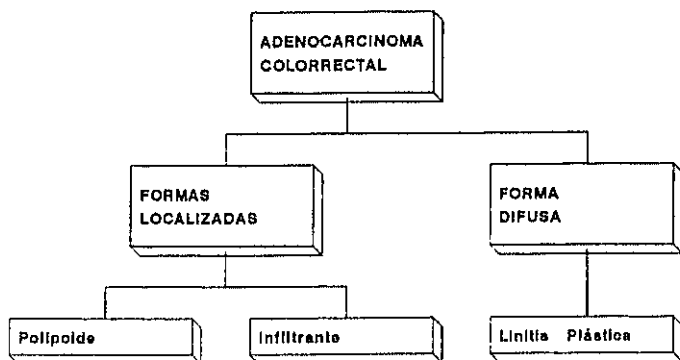
Un primer acercamiento a esta entidad anatomopatológica nos obliga a diferenciar los procesos metastásicos de los genuinamente primitivos.

Las metástasis que afectan con mayor frecuencia al tracto colorrectal tienen su origen en el pulmón y próstata, no siendo tampoco infrecuentes las que exhiben como tumor primario un melanoma cutáneo.

Dentro de los tumores primitivos el grupo mayoritario lo constituyen los adenocarcinomas. Representan el 95% de los tumores malignos de esta localización anatómica (37), siendo histogenéticamente de estirpe epitelial y pudiendo presentarse asociados o no a poliposis concomitante (53), (54). El 5% restante lo conforma una múltiple disparidad de tipos histológicos, que por ser cuantitativamente tan escasos se convierten en eventos raros o, al menos, infrecuentes. Quedan encuadrados en esta catalogación liposarcomas, fibrosarcomas, leiomiomas, carcinosarcomas y tumores vasculares malignos. Un caso especial lo constituye el Sarcoma de Kaposi, asociado a colitis ulcerosa que, en la actualidad, está en progresivo aumento por su vinculación al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (55).

ANATOMIA PATOLOGICA MACROSCOPICA

Los tumores malignos colorrectales pueden adoptar diversos patrones de crecimiento macroscópico, pero conceptualmente se agrupan en dos tipos básicos, polipoide y anular, al que cabría añadir un tercero, de crecimiento infiltrante difuso, conocido como linitis plástica (40) (Fig. 2.1).

**Fig. 2.1**

*Anatomía Patológica macroscópica
del Carcinoma colorrectal*

1. Forma polipoide (vegetante):

El tumor se presenta como un defecto de repleción fungoide que crece relleno irregularmente la luz e infiltrando la pared y más tarde, los ganglios linfáticos regionales que se muestran entonces evidentes. Esta forma de presentación es frecuente en ciego y colon ascendente.

2. Forma infiltrativa (anular):

La masa tumoral se inicia como una placa irregular que crece circunferencialmente llegando a provocar estenosis y en consecuencia dilatación del tramo intestinal que le preceda.

Con estudios de contraste adopta, en los casos avanzados, una imagen radiográfica muy característica que ha sido descrita como "servilletero" o "corazón de manzana". Esta forma predomina en el colon descendente, sigma y recto.

Casi el 90% de los cánceres colorrectales adoptan uno de estos dos patrones descritos y, principalmente, el segundo.

3. La tercera forma de presentación macroscópica, el tipo linitis plástica, consiste en un crecimiento difuso, infiltrante, que al igual que en la "linitis plástica gástrica" provoca engrosamiento y endurecimiento extenso de la pared, pudiendo manifestar, además, pequeñas úlceras serpiginosas similar a como lo hace la colitis ulcerosa, por cuanto el diagnóstico diferencial con esta entidad es obligado. No obstante la biopsia, tomada con suficiente profundidad, al identificar las características células malignas en "anillo de sello" presentes en la linitis plástica, resuelve habitualmente el problema (56).

Independientemente de la forma de presentación, es relativamente frecuente observar ulceración en la superficie del tumor, en cuyo caso, en el fondo de la úlcera se encuentran restos necróticos y tejido fibro-conectivo con infiltración inflamatoria, así como placas e infiltrados anárquicos de células neoplásicas y estructuras glandulares tumorales (56).

ANATOMIA PATOLOGICA MICROSCOPICA

El primer aspecto importante a considerar en los estudios de microscopía óptica es el grado de producción mucosa. Según esto los adenocarcinomas colorrectales se clasifican en dos variedades (Fig. 2.2):

- Adenocarcinoma no mucoso (85%)(Fig. 2.3),
- Adenocarcinoma mucoso o coloide (15%)(Fig. 2.4).

Puesto que en todos los adenocarcinomas hay una cierta cantidad de mucina elaborada por la célula neoplásica, para poder clasificarlo como "mucoso" al menos el 50% del tumor deberá ser mucoso (57). Este límite artificial está sometido a consideración y algunos autores con criterios más estrictos lo sitúan en el 75% para poder asignar tal denominación (58)

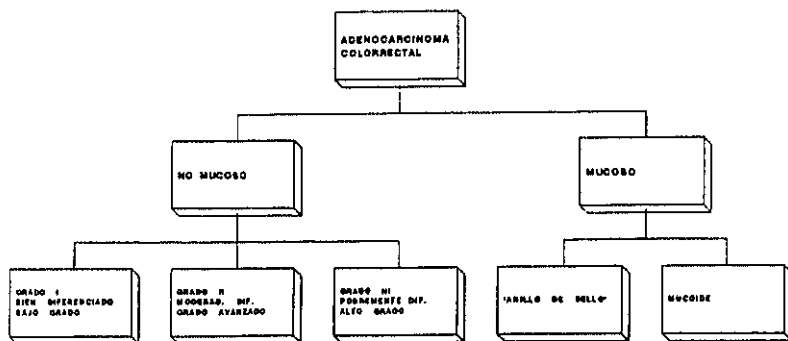


Fig. 2. 2
Anatomía Patológica microscópica
del Carcinoma colorrectal

ADENOCARCINOMA NO MUCOSO ("garden variety"):

Se subdividen en tres tipos histológicos: Bajo grado (grado I), grado avanzado (grado II) y alto grado (grado III) según sea su diferenciación tumoral y sus características citológicas individuales.

*** Bien diferenciado o grado I:**

Representa el 20% del total, con el mejor pronóstico de supervivencia a los cinco años (77%) (59). Morfológicamente toda la arquitectura tumoral está constituida por estructuras glanduloides con túbulos bien formados y epitelio cilíndrico, con núcleos de disposición basal mostrando las características atípicas y mitosis anormales.

*** Moderadamente diferenciado o grado II:**

60% del total y supervivencia a los 5 años del 61% (59). Presenta estructuras glanduloides más irregulares con un epitelio que suele mostrar estratificación nuclear.

*** Pobremente diferenciado o grado III:**

Constituye el 20% restante con una supervivencia del 29% (59). Apenas se identifican túbulos y las células malignas se disponen en cordones, acúmulos o sábanas. Para establecer este grado como mínimo debe ser indiferenciado más de la mitad del tumor (60).

Las cifras presentadas de incidencia corresponden a porcentajes promedio. No obstante, la literatura ofrece unos márgenes amplios de frecuencia que van del 50%-87% para la categoría de grado avanzado, del 9%-28% para los bien diferenciados y, del 3%-29% para los pobremente diferenciados. (61), (62), (63) (Tabla 2.1).

La supervivencia a 5 años varía también según los distintos autores. Sirvan de referencia, en este sentido, desde los estudios de DUKES Y BUSSEY (59), en 1958, que asignaban porcentajes del 77%, 61% y 29%, para los grados I, II y III respectivamente, hasta los datos mas recientes que arrojan amplios rangos de supervivencia del 62%-83% para el grado I, 43%-63% para el grado II y, 11%-42% para el grado III (61) (62) (64) (Tabla 2.1).

TABLA 2.1

Grado de diferenciación histológica del Adenocarcinoma colorrectal. Estudios de Frecuencia y Supervivencia a 5 a.			
	Grado I	Grado II	Grado III
<u>Frecuencia</u>			
* LLANES (1989) ref. (56)	60%	20%	20%
* COOPER & SLEMMER (1991) ref. (65)	80%	10%	10%
* OTROS (JASS, CHAPUIS, THOMAS) ref. (61) (62) (63).	50-87%	9-28%	3-29%
<u>Supervivencia a 5 años</u>			
* DUKES & BUSSEY (1958) ref. (59).	77%	61%	29%
* LLANES (1989) ref. (56)	75%	60%	30%
* OTROS (JASS, CHAPUIS, PHILLIPS) ref. (61) (62) (64).	62-83%	43-63%	11-42%

Como puede comprobarse, el grado de diferenciación del adenocarcinoma colorrectal suministra valiosa información acerca del pronóstico y comportamiento biológico de estas lesiones. Sirva como corolario conocer la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos que también puede correlacionarse con el grado del tumor. Las estadísticas apuntan, en este orden, cifras del 30%, 47,1% y 81,3% respectivamente para los tumores grado I, II y, III (59). PHILLIPS et al. (64) mostraron, además, que el cáncer grado III estaba significativamente asociado con las metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos; estimando otros autores (66) que los carcinomas de este grado tienen un considerable peor pronóstico que los de grado I y II evaluados en conjunto.

ADENOCARCINOMA MUCOSO

Bajo esta denominación se encuadran un 15% del total de adenocarcinomas colorrectales, que se caracterizan por presentar material mucinoso en más de la mitad de la superficie tumoral. Según la disposición de este material en relación a la célula pueden subdividirse en dos tipos (57) (67):

- . Intracelular o de células en "anillo de sello"
- . Extracelular o mucoso propiamente dicho.

* Adenocarcinoma con imágenes en "anillo de sello"

La célula produce abundante material mucoso que se atesora en el interior celular desplazando a las distintas estructuras citoplasmáticas y al núcleo a la periferia (40).

Este tipo celular puede ser difícil de identificar si no se hace un examen minucioso del campo histológico. Por ello es recomendable recurrir a una tinción con el método del ácido periódico reactivo

de Shiff (PAS), con el que adquieren un color rojo purpúreo las substancias mucinosas neutras. Si, además, se quiere discernir las sulfomucinas y sialomucinas debe utilizarse el azul alcian, que a ph 1 tiñe sólo las sulfomucinas y a ph 2,5 las sialomucinas y sulfomucinas conjuntamente (56).

La forma anatomopatológica de "linitis plástica" corresponde, habitualmente, a un adenocarcinoma de células en "anillo de sello".

* Adenocarcinoma mucoso propiamente dicho:

El material mucoso producido por la célula tumoral es proyectado al espacio intersticial donde se acumula y origina una disociación de las distintas estructuras celulares.

La producción de mucina se ha asociado con la aparición de cánceres en adultos jóvenes y niños, sexo masculino, adenoma vellosos, cánceres secundarios a radiaciones terapéuticas y, colitis ulcerosa (57).

SYMONDS Y VICKERY (57), estudiando 132 casos (15%) de adenocarcinoma mucinoso de colon y recto, descubrieron que la supervivencia a 5 años para los adenocarcinomas no mucinosos y mucinosos era del 53% y 24% respectivamente ($P < 0.0005$). Tomando en consideración la localización y tamaño tumoral, hallaron que para tumores de tamaño similar, sólo en el recto los cánceres mucinosos tenían un pronóstico peor que los no mucinosos (18% vs 49% de supervivencia a los 5 años $P < 0.0005$), no existiendo diferencias significativas de supervivencia al considerar otros puntos del intestino.

SASAKI et al (58), estudiaron 316 carcinomas rectales mucosos y 45 de células en "anillo de sello", comparándolos con 413 carcinomas no mucinosos de recto. Estos autores observaron que para el mismo estadio, no existían diferencias de supervivencia a 5 a. entre tumores mucinosos y no mucinosos. Así mismo llegaron a la conclusión de que los mucinosos tendían a presentarse en una etapa más avanzada; sin embargo la presencia de grandes áreas de

mucosa no era significativo como variable de pronóstico independiente. Esas observaciones han sido confirmadas, recientemente, por HALVORSEN Y SEIM (68).

Por fin, una particular atención merece el carcinoma con imágenes en "anillo de sello". Este infrecuente y sinistoso tipo celular, que podría considerarse una variante poco diferenciada del carcinoma mucinoso, representa en la serie de BONELLO et al (69), un 4% del total de adenocarcinomas mucosos, encontrándose en un 82% de los casos, en el momento de ser diagnosticados, en estadio C de DUKES. Su supervivencia a 5 a. es tan sólo del 24% lo que contrasta con el 55% que presenta el tipo mucoso extracelular. En el estudio de SASAKI (58) los datos son aún más sobrecogedores, registrando este autor una supervivencia del 13% a 5 años, con un 91% de los casos en estadio C de DUKES.

A los estudios de macro y microscopía óptica deben sumarse los que emplean anticuerpos monoclonales. Utilizando esta técnica, son detectables por el método peroxidasa-antiperoxidasa multitud de antígenos que han permitido ampliar el horizonte diagnóstico de la patología tumoral colorrectal. Entre ellos, el antígeno de mucoproteína colónica o el antígeno carcinoembrionario (CEA), glucoproteína del glucocálix de inestimable valor en el diagnóstico y seguimiento de los adenocarcinomas colorrectales.

Otras neoplasias malignas que conviene conocer desde el punto de vista microscópico, por la trascendencia que supone su diagnóstico precoz, son los linfomas, los carcinomas de células pequeñas y los carcinoides.

Linfomas.

Sus características microscópicas no difieren de las de otras localizaciones pero tienen de particular que la forma de presentación corresponde al tipo no Hodgkin con afectación simultánea de los ganglios linfáticos locales (70). Sólo en muy raras ocasiones aparece un linfoma Hodgkin primitivo a nivel colorrectal.

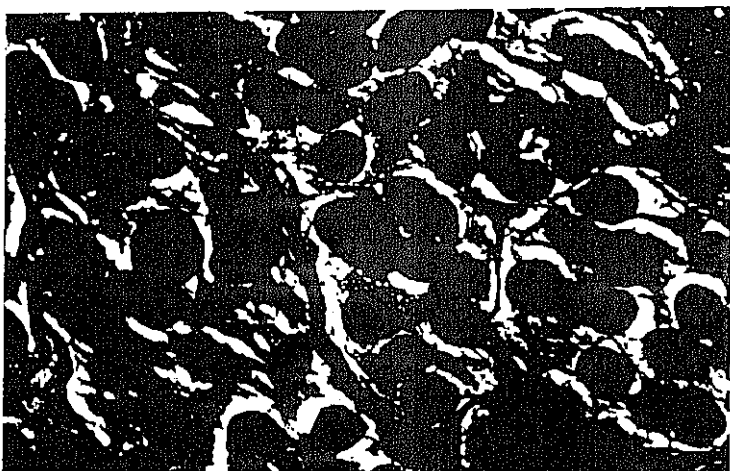
Carcinoma indiferenciado de células pequeñas.

Deriva histológicamente de células neuroendocrinas, células de Kultschitsky, y tiene gran tendencia a la diseminación precoz como sus homónimos de otras localizaciones. En la célula tumoral, con anticuerpos monoclonales, se identifican numerosos polipéptidos.

Carcinoides.

Parecen tener una especial predilección por el apéndice cecal donde suelen adoptar una historia biológica propia de neoplasia benigna (en parte motivado porque son diagnosticados precozmente en piezas de apendicectomía intervenidas por otra causa) lo que contrasta con los de localización colónica y rectal que pueden ser malignos metastatizando al hígado por vía portal (71).

Por fin, una extensa variedad de carcinosarcomas, sarcomas o melanomas contribuyen, aunque su aportación cuantitativa sea exigua, a completar el amplio espectro de las neoplasias malignas colorrectales.



Figs. 2.3 y 2.4

*Adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado sobre colitis ulcerosa. H y E (arriba)
Adenocarcinoma mucosecretor de colon. Técnica de PAS para resaltar la producción de mucina (abajo)*

***HISTORIA
NATURAL***

INDICE

I LOCALIZACION ANATOMICA. MECANISMOS DE DISEMINACION

LOCALIZACION ANATOMICA

- . Sintomatología clínica

MECANISMOS DE DISEMINACION

* DISEMINACION LOCAL

1. Longitudinal

2. Radial

- Tumor en recto, plano posterior.
- Tumor rectal extra-peritoneal, cara ant.
- Tumor rectal por encima del repliegue peritoneal.
- Carcinoma de colon, cara retro-peritoneal.
- Carcinoma de colon, localización anterior o bilateral.

* DISEMINACION TRANSPERITONEAL

* DISEMINACION LINFATICA

Vías de diseminación linfática

- Diseminación linfática desde el Cáncer de colon
- Diseminación linfática desde el cáncer de recto
 - . Diseminación ascendente
 - . Diseminación lateral
 - . Diseminación descendente

Frecuencia de las metástasis linfáticas

* DISEMINACION VIA SANGUINEA

1. Metástasis viscerales por diseminación hematológica
 - Metástasis Hepáticas
 - Metástasis Pulmonares
 - Metástasis en otros órganos
2. Invasión vascular propiamente dicha
3. Demostración de células cancerosas en sangre circulante

* IMPLANTES TUMORALES

* RECIDIVA LOCORREGIONAL

* SUPERVIVENCIA

II ESTADIAJE. VALORACION CRITICA DE LAS PRINCIPALES CLASIFICACIONES.

- . DUKES (1929; 1932)
- . GABRIEL, DUKES y BUSSEY (1935)
- . KIRKLIN (1949)
- . ASTLER & COLLER (1954)
- . TNM (AJCC/UICC) (1977; 1983; 1988)
- . GITSG (1986)
- . JASS (1986; 1987)

HISTORIA NATURAL

La Historia natural del Carcinoma Colorrectal está vinculada indefectiblemente a dos categorías de factores: De un lado los dependientes de la localización anatómica, de otro los relacionados con el propio estadio tumoral.

I. LOCALIZACION ANATOMICA. MECANISMOS DE DISEMINACION

LOCALIZACION ANATOMICA

El colon es el lugar preferente de asiento de los tumores de intestino grueso. Si bien algunas series muestran una proporción colon/recto de 3:1, la mayoría no encuentran diferencias tan ostensibles y coinciden en señalar valores de 3:2 favorables al cáncer de colon (6) (7) (72).

En un análisis de 15.000 tumores colorrectales recogidos por HAUBRICH (73), la localización anatómica se ajustó a la siguiente distribución: Ciego 8.3%; colon ascendente 5.7%; ángulo hepático 2.4%; colon trasverso 5.6%

ángulo esplénico 5.5%; colon descendente 11.4%; sigma 20.4% y recto 40.7%. EVANS (74) más tarde en un magno estudio interhospitalario sobre 38.261 en U.S.A. obtuvo similares porcentajes (Fig. 3.1).

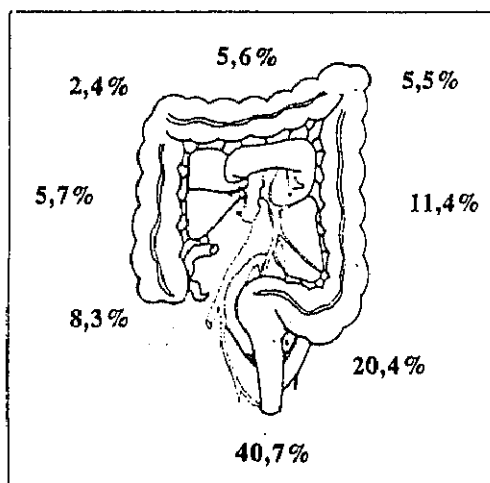


Fig. 3.1

*Distribución (%) por localización anatómica
de los tumores colorrectales*

En estas largas series (Tabla 3.1) se ha podido constatar que:

- Los adenocarcinomas que surgen en el seno de una colitis ulcerosa de larga evolución (42) o en pacientes con carcinoma hereditario de colon no ligado a poliposis (9) tienden a asentar en el colon derecho.
- La tercera parte de los neoplasias que asientan en recto lo harán a menos de 5 cm. del canal anal, hecho de indudable valor para el diagnóstico precoz de este tipo de tumores.

HISTORIA NATURAL

- Un 2-8% de los casos de CCR harán su debut en forma de carcinoma múltiple sincrónico y un 2% como carcinoma metacrónico (75).
- Cuando se efectúa la intervención quirúrgica en el 10% de las ocasiones se demuestra extensión por contigüidad a las vísceras vecinas. El carcinoma rectosigmoideo es el más propenso a este tipo de diseminación, siendo vejiga, útero, ovario y cavidad abdominal las zonas de implante tumoral más frecuentemente involucradas.

TABLA 3.1

Porcentajes de distribución del Cáncer colorrectal según los distintos segmentos intestinales.

AUTOR(ES)	CIEGO	COLON	ANGULO	COLON	ANGULO	COLON	SIGMA	RECTO
	ASCEND.	HEPAT.	TRANSV.	ESPLEN.	DCHO			
UMPLEBY HC, (6) WRIGHT CH, (72)								
MARTIN MB, (7).....	10%	5%	<-----	10%	----->	5%	25%	45% (*)
HAUBRIGH & BERK (73).....	8.3%	5.7%	2.4%	5.6%	5.5%	11.4%	20.4%	40.7%
EVANS JT, VANA J, (74) (**).....	<---29%---		<-----	16%	----->	9%	44%	

(*) Un tercio de éstos se localizará a < 5 cm. del borde anal.

(**) Porcentajes sólo para Cáncer de colon. Un 2% de los casos se presentó simultáneamente en varias localizaciones.

Dependiendo de la disposición anatómica y directamente relacionado con las diferentes características fisiológicas y estructurales de cada segmento intestinal la sintomatología clínica de estos tumores adopta un patrón característico (Fig. 3.2).

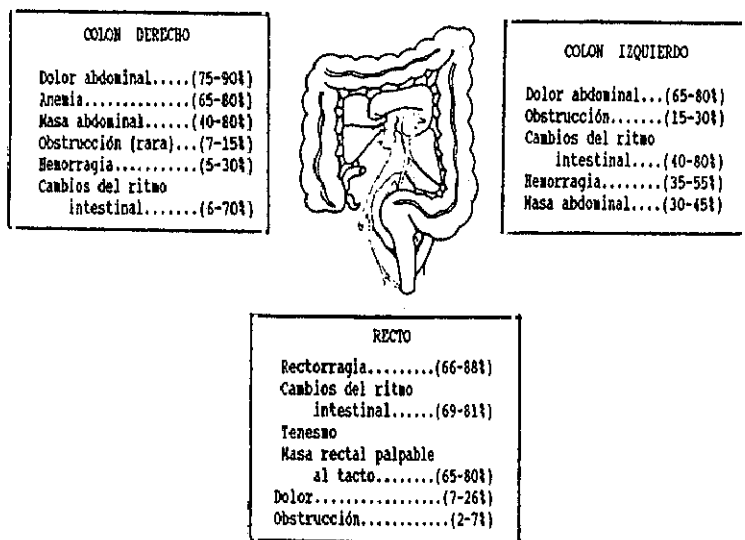


Fig. 3.2

Sintomatología clínica del Carcinoma colorrectal según la localización anatómica del tumor primitivo

Entre paréntesis incidencia según diferentes autores (ABASCAL J, et al. ref. 116)

En términos generales en el momento del diagnóstico, el 45% de los enfermos tiene melenas o rectorragia, en el 10% de los casos la enfermedad debuta con un cuadro de obstrucción intestinal y dos de cada diez enfermos presentan perforación intestinal (7) (76).

Las neoplasias de ciego y colon ascendente a menudo son clínicamente silentes y escasas veces producen cambios en la función intestinal, ya que en esta región las heces son de consistencia líquida, el diámetro del intestino es amplio y el tumor suele ser de tipo polipoide (15). Una excepción a esta regla la constituyen los carcinomas de ciego próximos a la válvula ileocecal que pueden manifestarse inicialmente como una obstrucción de intestino delgado (77). Es frecuente, asimismo, en las neoplasias de colon derecho, que los enfermos presenten anemia crónica consecuencia de la pérdida reiterada de sangre por la superficie ulcerada del tumor y, que éste alcance un tamaño considerable de modo que suelen ser palpables a través de la pared intestinal.

Esta presentación clínica contrasta con la de los tumores de colon izquierdo, en donde son clásicos la presencia de sangre franca en heces y los cambios en el ritmo intestinal, resultado ambos, de la naturaleza semisólida de la materia fecal y del carácter estenosante de las neoplasias de esta región, preludio de frecuentes cuadros obstructivos a este nivel.

Por su parte, los tumores rectales proximales originan síntomas semejantes a los de las restantes neoplasias de colon izquierdo; sin embargo los enfermos con carcinomas rectales distales pueden presentar además tenesmo, exceso de sangre o moco o disminución del calibre de éstas ("heces en lapicero") palpándose la neoplasia al efectuar el tacto rectal.

MECANISMOS DE DISEMINACION

DISEMINACION LOCAL.

1. Longitudinal (siguiendo el plano de la pared intestinal)
2. Radial (atravesando los planos de la pared intestinal)

1. Longitudinal.

Este crecimiento marginal que explica la extensión superficial del tumor ocurre en todas direcciones, pero en general parece ser más rápido en el eje transversal que longitudinal del colon y sería el mecanismo por el cual un tumor, inicialmente aislado, asume eventualmente una forma anular.

La diseminación que ocurre por esta vía va más allá del aparente límite macroscópico del tumor, habiéndose descrito ya a principios de siglo (78) (79) y confirmado posteriormente (80) una zona de diseminación macroscópica en los plexos linfáticos que están situados en los planos submucosos, intermuscular, subseroso o subfascial de la pared del colon. Conocer los límites reales de esta zona de demarcación tumoral, es de importancia esencial a la hora de planear una intervención curativa, dado que el límite de escisión quirúrgica habrá de dejar un margen de seguridad mínimo para conseguir que los bordes quirúrgicos estén libres de invasión tumoral.

Tradicionalmente se admitía que este límite para el carcinoma de recto era de 5 cm. (81); sin embargo, datos recientes indican que la mayoría de estos cánceres tienen una extensión microscópica no superior a 2 cm (82), por lo que el margen de exéresis quirúrgica parece que deba localizarse en esta proporción.

Siguiendo esta línea, POLLET Y NICOLLS (83), en 1983 trataron de descubrir la repercusión que tenía en el pronóstico este límite de resección. Para ello diseñaron un estudio en el que distribuyeron en tres grupos a los enfermos operados de cáncer de recto, según que el límite de exéresis quirúrgica fuera menor de 2 cm., de 2 a 5 cm o superior a 5 cm. Sorprendentemente llegaron a la conclusión de que para un mismo estadio de DUKES, las tasas de supervivencia eran similares. Análogamente encontraron que las tasas de recidiva eran también superponibles, independientemente del margen resecado.

2. Radial.

La invasión radial o crecimiento en profundidad del tumor se produce a través de aquellos planos histicos que ofrecen menor resistencia; así la masa tumoral penetra fácilmente la submucosa, mientras que la muscular propia o el peritoneo ofrecen una mayor resistencia a la infiltración.

El proceso de propagación directa por contigüidad de penderá de la situación precisa del tumor (84):

* Tumor en recto. plano posterior:

La extensión se produce a través de la grasa perirectal, de la fascia propia y alcanza la fascia de Waldeyer, pudiendo en los casos más avanzados ser penetrada, en cuyo caso tiene lugar la invasión del plexo sacro, del sacro o del coxis.

* Tumor rectal extra-peritoneal. cara ant.:

La diseminación encuentra relativamente poca grasa perirrectal y la tenue fascia de Denonvilliers es fácilmente invadida con el consiguiente desarrollo de adherencias a las vísceras próximas: próstata, vesículas seminales y vejiga en el hombre, vagina y cuello uterino en la mujer.

* Tumor rectal por encima del repliegue peritoneal:

La propagación directa hacia adelante o los lados determina la invasión de la capa peritoneal con la eventual diseminación a su través y aparición de implante tumoral en útero y anejos, asas intestinales, colon sigmoide o vejiga.

* Carcinoma de colon, cara retroperitoneal:

Es común la infiltración de estructuras sobre la pared abdominal posterior como el duodeno, uréter, fascia o grasa perirrectal, el músculo iliaco o el psoas.

* Carcinoma de colon, localización anterior o bilateral:

Conduce a la invasión de la cubierta peritoneal con adherencia secundaria de órganos abdominales, como intestino delgado, colon, estómago, órganos pélvicos o paredes abdominales.

La adherencias a distintos órganos de la cavidad abdomino-pélvica implica que en la resección tumoral sea necesaria la exanteración parcial o total de las vísceras adheridas. Sin embargo, es importante reseñar que el examen anatomopatológico de la pieza resecada, muestra en 2/3 de las ocasiones, que la diseminación no se corresponde con lo que aparentemente se había constatado en el acto operatorio, siendo la adherencia el resultado de un proceso puramente inflamatorio sin evidencia de malignidad histológica (84). No obstante, la adherencia, sea neoplásica o inflamatoria, lleva implícita la aparición de una complicación relativamente frecuente, las fístulas intestinales, vaginales, urinarias e, incluso, digestivas.

DISEMINACION TRANSPERITONEAL.

La extensión tumoral dentro de la cavidad peritoneal es una de las formas más agresivas de diseminación carcinomatosa, puesto que deja a la lesión fuera del alcance de la cirugía curativa. La rápida diseminación hace que pronto las metástasis peritoneales alcancen peritoneo parietal, epiplón mayor o las vísceras adyacentes, siendo el origen de una ascitis carcinomatosa de irremediable pronóstico ominoso.

DISEMINACION LINFATICA.

La diseminación tumoral por intermedio del drenaje linfático, con la casi sistemática aparición de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, suele realizarse progresivamente según un orden anatómico ascendente. Dado que los ganglios afectados pueden hipertrofiarse, bien por los depósitos carcinomatosos, bien por la absorción séptica desde la superficie ulcerada del tumor, parece que el medio más seguro para efectuar una resección radical, sea la extirpación en bloque de todo el campo linfático del que es tributario el segmento anatómico resecado (Fig. 3.3).

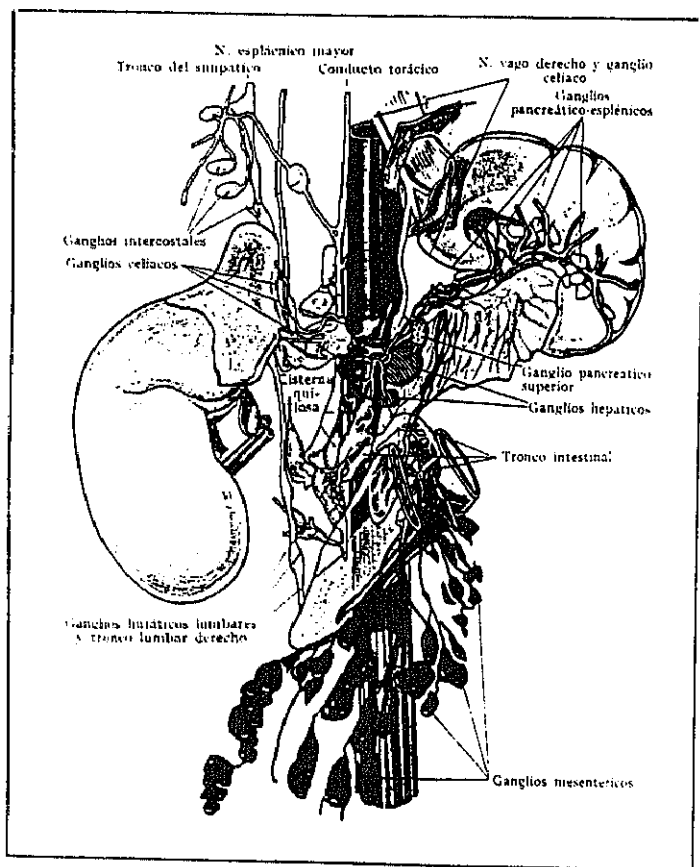


Fig. 3.3
Tronco intestinal y ganglios linfáticos adyacentes
 (Pueden observarse los ganglios linfáticos mesentéricos
 correspondientes a los afluentes inf. y sup. del Tronco intestinal)
 (SPALTEHOLZ W, ref. 117)

Vías de diseminación linfática

* Diseminación linfática desde el Cáncer de colon.

Fue inicialmente estudiada por POIRIER, CUNÉO y DELA MARRE en 1903 (85) y posteriormente confirmada y sistematizada por HAYES (1921) (86), DUKES (1945) y GILCHRIST y DAVID (1947) (87).

Estos autores demostraron que las primeras metástasis solían producirse en los ganglios paracólicos más próximos al tumor para, posteriormente, con la extensión del proceso, quedar invadidos los ganglios sobre los vasos cólicos (ganglios intermedios) y, eventualmente, alcanzar los ganglios linfáticos acompañantes de las arterias mesentéricas (ganglios principales).

En las últimas etapas, particularmente en tumores anaplásicos muy agresivos, la diseminación linfática puede extenderse a las cadenas ganglionares de toda la aorta abdominal, lo que "sensu estricto", hace el proceso incurable. (Fig. 3.4)

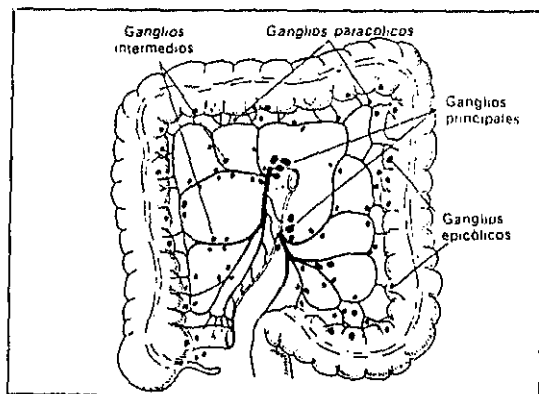


Fig. 3. 4
Drenaje linfático del Colon
(GOLIGHER J, ref. 118)

*** Diseminación linfática desde un cáncer de recto.**

Miles en 1910 (88) (89), fue el primero en establecer de una manera reglada las vías de diseminación linfática del cáncer de recto. Distinguía tres zonas de diseminación (Fig. 3.5).

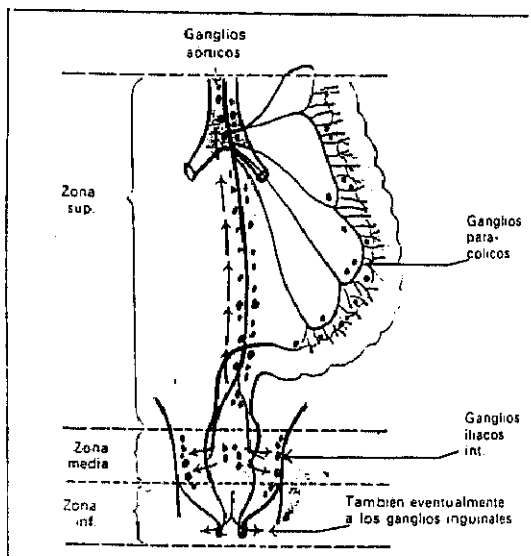


Fig. 3. 5
Drenaje linfático del Recto y Canal Anal
 (GOLIGHER J, ref. 118)

1. Diseminación ascendente:

Comprende los linfáticos y ganglios situados a lo largo de los vasos hemorroidal superior y mesentérica inferior cuando discurren por el mesorrecto y el mesosigmoide hasta alcanzar finalmente los ganglios de la aorta abdominal.

1. Diseminación lateral:

Se proyecta hacia los linfáticos que corren por los ligamentos laterales entre el peritoneo pélvico y los músculos elevadores del ano, para acabar en los ganglios ilíacos internos en la pared lateral de la pelvis.

1. Diseminación descendente:

Comprende los linfáticos que atraviesan los músculos esfinterianos, la piel perianal y la grasa isquiorrectal y que finalmente drenan en los ganglios inguinales.

Frecuencia de las metástasis linfáticas.

Para el cáncer de colon las metástasis linfáticas se presentan en una proporción del 38%, estando por lo general limitadas a uno o dos ganglios subyacentes a la lesión primaria. Para el cáncer rectal el porcentaje aumenta hasta un 50% de los casos, habiendo una predominancia estadísticamente significativa en el sexo femenino y en pacientes jóvenes, donde podían tener metástasis ganglionares el 71,8% de los casos (84).

Se observó, asimismo, una estrecha relación con el grado histológico del tumor, siendo las metástasis mucho más frecuentes con los tumores de alto grado de malignidad.

DISEMINACION VIA SANGUINEA.

En el análisis de la diseminación tumoral por vía sanguínea deben considerarse tres perspectivas de estudio:

1. Metástasis viscerales por diseminación hematológica.
 2. Invasión vascular propiamente dicha.
 3. Demostración de células cancerosas en sangre circulante.
-
1. Metástasis viscerales por diseminación hematológica.

Con excepción de las porciones inferiores del recto, cuyo drenaje venoso se produce hacia la cava inferior, los segmentos de intestino grueso restante drenan a la vena porta y, por ello, las metástasis hepáticas son las más frecuentes, seguidas por las pulmonares, orden que se invierte cuando consideramos los tumores de recto inferior y canal anal (41).

Metástasis hepáticas. (MH)

El hígado contiene metástasis en un tercio a la mitad de los casos mortales (Fig. 3.7). Ciertamente estas cifras post-mortem, por estar relacionadas con casos inoperables avanzados, no pueden considerarse representativas de la incidencia real y debe aplicarse, en consecuencia, un sistema de corrección.

HISTORIA NATURAL

Así en diversas series se ha visto que 1 de cada 4 enfermos presentan metástasis hepáticas sincrónicamente al diagnóstico del CCR. Durante la evolución espontánea de la enfermedad cuando hay diseminación a distancia, 30% de los casos presentarán exclusivamente metástasis hepática y, aproximadamente en el 50% de los que tienen metástasis multivisceral, existirá invasión del hígado (50).

Metástasis Pulmonares.

Las metástasis pulmonares se presentan ocasionalmente, siendo su origen frecuentemente el carcinoma rectal. Su expresión clínica es proteiforme, pudiendo manifestar, desde una agresividad manifiesta, hasta un curso indolente, pasando inadvertida a menos que de forma sistemática se practique un examen radiológico del tórax. Es frecuente encontrar metástasis múltiples ocupando todos los campos pulmonares con una imagen radiográfica característica en "suelta de globos" (Figs. 3.8 y 3.9).

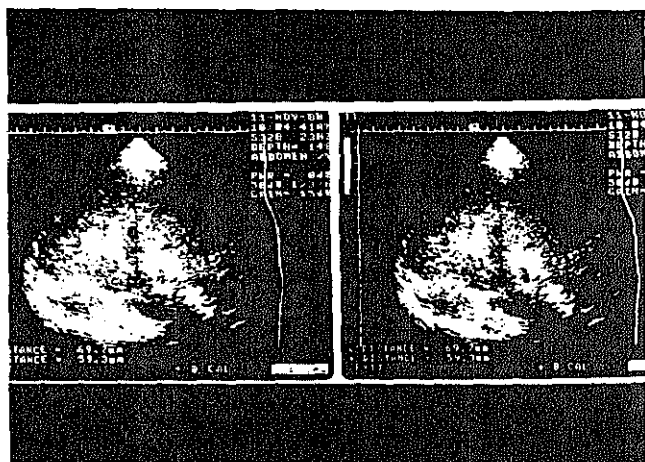
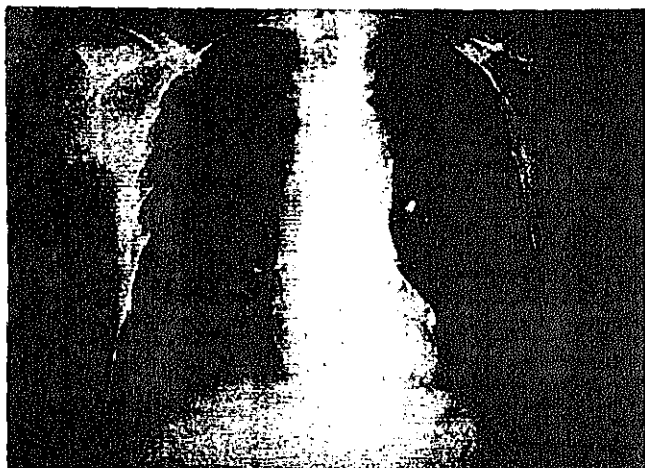
Metástasis en otros órganos.

Se han descrito metástasis en múltiples órganos, particularmente suprarrenales, riñón, hueso.

La diseminación ósea metastásica suele ser un evento terminal en la evolución del CCR. Aparecen en el 4,5% de los casos; el 29% son lesiones óseas solitarias y el resto son múltiples. Predominan en el sexo masculino y su aparición es independiente del asentamiento inicial (colon o recto) (90).

El periodo de latencia para su aparición es en promedio de 30 meses y su localización más frecuente la columna lumbosacra y zona pélvica (91).

HISTORIA NATURAL



Figs. 3.6 y 3.7

Linfangitis carcinomatosa (arriba).

Ecografía abdominal con metástasis hepática de adenocarcinoma colorrectal (abajo)

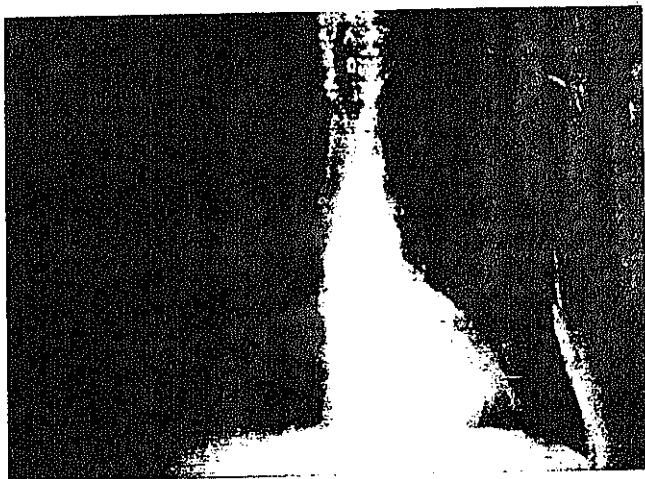


Fig. 3.8 y 3.9
Metástasis pulmonares en "suelta de globos".
(Proyecciones en ortostatismo: PA (arriba) y Lateral (abajo))

2. Invasión vascular propiamente dicha.

La invasión vascular es un hecho frecuente en el examen anatomopatológico y parece que guarda relación con la existencia simultánea de metástasis ganglionares y con el grado de malignidad histológica del tumor, siendo más frecuente en los tumores grado IV o con escasa diferenciación (84).

3. Demostración de células cancerosas en sangre circulante.

Se ha demostrado la presencia de células cancerosas circulantes en muestras de sangre tomadas de venas que drenan la zona tumoral y, aunque algunos autores (92) explican este hecho por la conmoción producida en la masa tumoral en la manipulación quirúrgica, no parece que exista una estricta dependencia con este fenómeno y sí una correlación directa con el grado de malignidad histopatológico de la lesión.

La presencia de estas células cancerosas, no sólo se circunscribe a las venas que drenan el tumor; también pueden encontrarse en sangre periférica, e incluso atravesar los filtros hepático y pulmonar sin necesariamente producir metástasis en ellos.

IMPLANTES TUMORALES

Ocasionalmente pueden surgir metástasis por implantación al ser injertadas células malignas exfoliadas del tumor sobre superficies cruentas de la herida operatoria. De este modo pueden explicarse ciertos casos de recurrencias en incisiones abdominales y alrededor del propio ori

ficio de colostomía, no siendo tampoco infrecuentes en el muñón rectal tras haber sido practicada una técnica de Hartmann.

RECIDIVA LOCORREGIONAL

A lo largo de cinco años de curso evolutivo del carcinoma colorrectal considerado en todos sus estadios, el 15% recaen locorregionalmente. En estas recidivas pueden estar implicados los distintos tipos de diseminación solos o combinados y cobra particular importancia en su desarrollo la extensión y radicalidad de la intervención quirúrgica elegida (93) (Tabla 3.2) (Fig. 3.10).

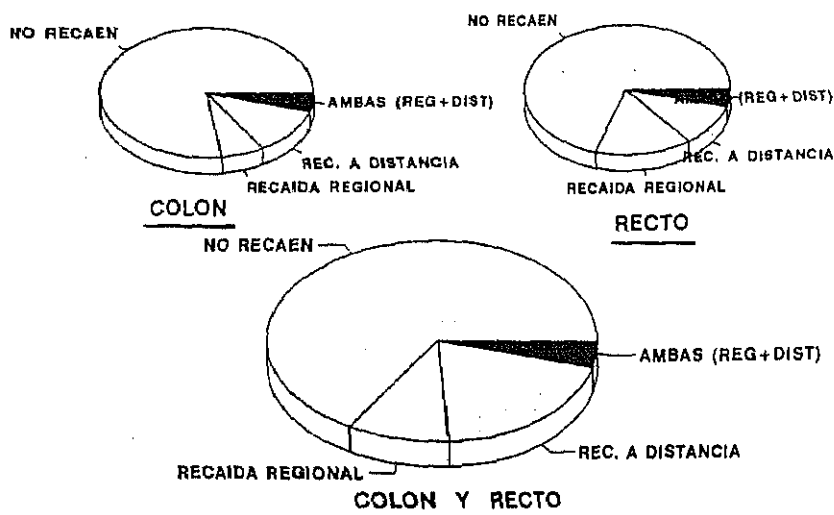
Cuando la recaída tiene lugar en la pelvis, el origen del tumor primario suele estar en el recto y, específicamente en su segmento inferior, que por estar englobado en el angosto túnel pélvico, ve dificultada muchas veces su extirpación completa.

Del total de recidivas locales, el 83% tiene lugar en los dos primeros años, pudiendo ocurrir la mitad de modo asintomático (93) (94).

TABLA 3.2

Carcinoma Colorrectal. Porcentajes según lugares de recaída			
	COLON	RECTO	% GLOBAL
<u>No recaen</u>	77%	70%	73.5%
<u>Recaen</u>	23%	30%	26.5%
- Regional	6.5%	15%	10.7%
- A distancia	11.7%	10.4%	22.1%
- Ambas	4.7%	4.5%	4.6%

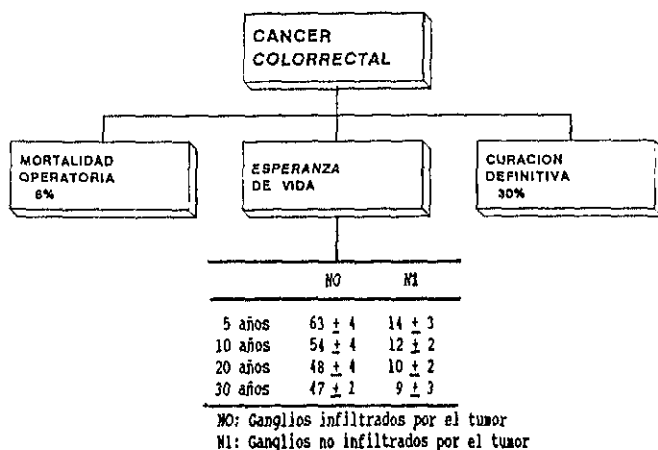
Modificado de OLSON et al, (93)

**Fig. 3.10**Lugares de recaída (%) para Carcinoma
de Colon, Recto y Colorrectal.

SUPERVIVENCIA

Utilizando como paradigma los estudios de WRIGHS en 407 enfermos seguidos durante 30 años (72), podemos obtener un modelo básico para comprender la historia natural, expresada en esperanza de vida, del CCR tratado sólo con cirugía.

Del curso evolutivo de estos pacientes puede desprenderse que incluyendo la mortalidad peroperatoria que fue del 6%, un 30% curó definitivamente, y de los que fallecieron, la mayoría lo hicieron en los cinco años siguientes a la intervención quirúrgica. A los ocho años había muerto el 95% y, a los diez años el que estaba vivo podía darse por virtualmente curado (Fig. 3.11).



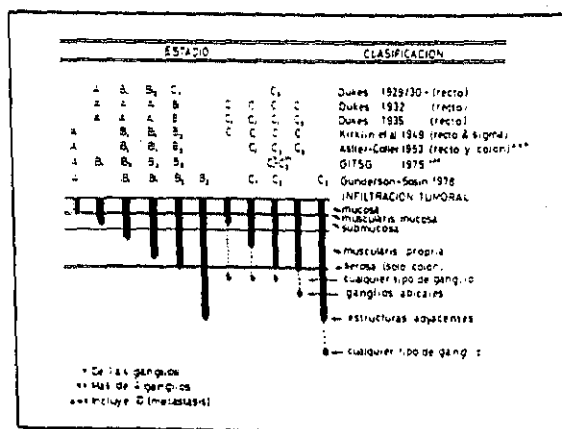
(WRIGHT J, et al. ref. 72)

Fig. 3.11

*Esperanza de vida tras Intervención quirúrgica.
Carcinoma Colorrectal*

II. ESTADIAJE. VALORACION CRITICA DE LAS PRINCIPALES CLASIFICACIONES

La clasificación del Cáncer Colorrectal en estadios (Fig. 3.12) ha sido una constante en la investigación oncológica desde que MILES, en 1908, resaltara la incidencia que tenía en el pronóstico el grado de penetración tumoral. Observó Miles que cuando el tumor sobrepasaba la pared intestinal las posibilidades de hacer una cirugía curativa eran escasas, aun cuando en apariencia la intervención quirúrgica hubiera sido un éxito. Más tarde, en 1915, RANKIN y BRODERS advirtieron sobre la importancia que para la supervivencia del enfermo tenía el grado de diferenciación tumoral. Gracias a estas primeras aproximaciones fue posible en 1926, establecer la primera clasificación ABC -atribuida a LOCHART-MUMMERY- que atendía "macroscópicamente" al espesor de infiltración de la pared y al grado de movilidad tumoral a los planos adyacentes (95).



Es sin embargo, en 1929, con DUKES, cuando aparece la primera clasificación histopatológica "per se" del cáncer de recto. Atendía a la profundidad de infiltración de la pared intestinal y a la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos (Fig. 3.12).

En 1932 (96), en vista que apenas se podía apreciar diferencias entre los estadios B1 y B2, modificó su sistema de estadiaje concretándolo en tres estadios: A, B y C. (Tabla 3.3) (Fig. 3.12).

TABLA 3.3

Estadios de DUKES para el Carcinoma Rectal.
(Clasificación de 1932 con la modificación posterior
del Estadio C (1935)).

Estadio A	Tumor confinado a la pared del Recto.
Estadio B	Tumor que ha invadido más allá del borde exterior de la muscularis propia y los tejidos perirrectales.
Estadio C	Metastásis en ganglios linfáticos regionales (independientemente del grado de penetración tumoral directa)

Modificación del Estadio C

Estadio C1	Metastásis en ganglios linfáticos regionales
Estadio C2	Metastásis en ganglios linfáticos en la ligadura de los vasos mesentéricos.

DUKES (96) inicialmente informó de una supervivencia cruda a 3 años, del 80%, 73% y 7% para los estadios A, B y C respectivamente. Estudios más recientes han descubierto una supervivencia corregida a 5 años del 88-99%, 71-79% y 32-41% para estos mismos estadios (61) (66) (67) (97).

En 1935 GABRIEL, DUKES y BUSSEY (98) modificaron la clasificación original, subdividiendo los tumores de etapa C en C1 y C2 (Tabla 3.3).

DUKES y BUSSEY (59) informaron de unas tasas de supervivencia corregida a 5 años del 40,9% para los tumores estadio C1 y, 13,6% para los C2. Estudios recientes utilizando especímenes de carcinoma de recto han corroborado estos datos presentando cifras de 40%-45% para el DUKES-C1 y 10-14% para el estadio C2 (61) (66) (67) (97) (99).

En 1949 KIRKLIN modificó la clasificación de DUKES, distinguiendo dos subgrupos en el estadio B (Tabla 3.4) y (Fig. 3.12).

TABLA 3.4

Clasificación de KIRKLIN (1949)
para el Cáncer Rectal.

Estadio A	Afectación de la mucosa.
Estadio B1	Infiltración de la muscular propia sin sobrepasarla
Estadio B2	Invasión de la serosa cólica o de la grasa perirrectal
Estadio C	Infiltración de ganglios o estructuras anatómicas vecinas

En este mismo año, 1949, DUKES reconoció un cuarto estadio de carcinoma rectal definido por metástasis distante (100), pero fue TURNBULL (101) quien la designó como etapa D. Desafortunadamente TURNBULL consideró la extensión directa del carcinoma en los órganos pélvicos como un ejemplo de estadio D, mientras que DUKES etiquetó estos casos como estadio B, siempre que no existiera metástasis en ganglios linfáticos.

PIHL et al (66) y WHITTAKER & GOLLIGER (97) definieron este estadio D como aquel en el que existía metástasis visceral o donde el tumor había invadido órganos pélvicos contiguos (con o sin metástasis en nódulos linfáticos). En los 150 pacientes estudiados por estos autores, se observó una supervivencia a 5 años del 4%. EISENBERG et al (102) confirmaron una supervivencia a 5 años de 4,1% en 488 pacientes clasificados como etapa D definiendo estos casos con metástasis distantes y excluyendo aquellos en los que habían órganos contiguos afectados.

Aunque el sistema de etapas de DUKES fue originalmente descrito para el carcinoma rectal, conceptualmente es válido para el estadiaje del cáncer de colon. La primera adaptación con este fin fue realizada en 1939 por SIMPSON y MAYO (95).

En 1954 ASTLER y COLLIER (103) proponen una modificación a la clasificación de DUKES distinguiendo más supuestos. (Tabla 3.5) (Fig. 3.12).

TABLA 3.5

Clasificación de ASTLER-COLLER (1954)
para el Carcinoma Colorrectal.

Estadio A	Tumor confinado a la mucosa.
Estadio B1	Invade la capa muscular propia sin sobrepasarla.
Estadio B2	El tumor rebasa el margen externo de la muscular propia alcanzando la serosa pericólica o el tejido perirrectal.
Estadio C1	Ganglios linfáticos positivos con el tumor infiltrando hasta la muscular propia. (B1 + N+).
Estadio C2	Ganglios linfáticos positivos con el tumor invadiendo el espesor completo de la pared intestinal.

En el sistema de ASTLER-COLLER los tumores C1 y C2 tienen un 43% y 23% de tasas de supervivencia a 5 años, respectivamente. Nótese que en este sistema no se tienen en cuenta los tumores que están limitados exclusivamente a la submucosa. En su artículo original informaron de tasas del 100%, 67%, 54%, 43% y 22% de supervivencia cruda a 5 años para sus estadios A, B1, B2, C1 y C2 respectivamente (103).

Un sistema de estadiaje universal para el carcinoma colorrectal usando el criterio TUMOR, NODULO, METASTASIS (TNM) ha sido propuesto, en 1988, por la American Joint

Commission of Cancer (AJCC) (104) y L' Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (105), (106). (Tablas 3.6 y 3.7).

Desde finales de la década de los 50 ha habido dos modificaciones, la de 1977 y la de 1983 (en el caso de la AJC) que pretendían corregir las deficiencias que habían aflorado durante los años de su utilización.

El estadiaje TNM se designa para corresponder directamente a las etapas de DUKES aportando una serie de ventajas:

- Suministra una descripción más precisa sobre la extensión y el crecimiento del tumor.
- Incrementa su valor pronóstico desde el momento que la afectación de las sucesivas capas de pared del colon o su equivalente en recto, tiene su correspondencia en grado.
- Desaparece el concepto de distancia del ganglio al tumor primitivo y se toma en consideración el "N°" de ganglios linfáticos que contienen metástasis, aspecto no referido en las clasificaciones de ASTLER-COLLER (103) o de DUKES (96).

TABLA 3.6

Clasificación TNM de la AJCC/UICC.
Estadíaaje para el Cáncer Colorrectal.

DESIGNACION	DESCRIPCION
<u>Tumor Primario (T)</u>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
To	No hay evidencia de tumor primario. Carcinoma "in situ".
T1	Invade la submucosa.
T2	Invade la muscularis propia.
T3	La infiltración alcanza la subserosa a través de la muscularis propia o alcanza los tejidos pericólicos no peritoneales o los tejidos perirrectales.
T4	Invade el peritoneo o infiltra por contigüidad órganos o estructuras vecinas.
<u>Ganglios Reg. (N)</u>	
Nx	No puede ser evaluado.
No	No hay ganglios linf. metastásicos.
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios pericólicos o perirrectales.
N2	Metástasis en 4 ó más ganglios pericólicos o perirrectales.
N3	Metástasis en cualquiera de los ganglios asentados sobre territorios vasculares.
<u>Metástasis a distancia (M)</u>	
Mx	No se puede determinar.
Mo	No hay metástasis.
M1	Metástasis a distancia.

AJCC: American Joint Commission of Cancer.
UICC: Union Internationale Contre le Cancer.

TABLA 3.7

Distribución por estadios de la Clasificación TNM (AJCC/UICC) para el Carcinoma Colorrectal. Comparación con el Sistema de estadiaje de DUKES		
ESTADIAJE TNM		ESTADIOS DE DUKES
Estadio 0	Tis, NO, MO	-
Estadio I	T1, NO, MO	A
	T2, NO, MO	
Estadio II	T3, NO, MO	B
	T4, NO, MO	
Estadio III	Cualq. T, N1, MO	C
	Cualq. T, N2 o N3, MO	
Estadio IV	Cualq. T, Cualq. N, M1	-

Investigaciones recientes han correlacionado la significación entre la supervivencia del paciente y el n° de nodos linfáticos positivos. DUKES y BUSSEY (59) en 1958 notaron que la supervivencia corregida a 5 años con sólo un ganglio linfático positivo era del 67,6% comparada con la del 36,1% y 2,1% cuando los nódulos afectados eran de 2 a 5 o más de 10 respectivamente. SPRATT y SPJUT (107)

observaron que la supervivencia a 5 a. era $< 10\%$ si existían más de 6 ganglios metastásicos. JASS et al (61) observaron que las tasas de supervivencia a 5 años para pacientes con 1 a 4 N+ era del 50% comparado con el 15% para pacientes en 5 o más nódulos linfáticos positivos.

The Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) (108) designa como C1 a los pacientes con 1 a 4 ganglios linfáticos positivos y C2 los pacientes con más de 4 ganglios linfáticos metastásicos.

Investigadores del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Proyet (NSABP) (109) mostraron que los pacientes con más de 4 ganglios linfáticos positivos tenían 1,9 veces más probabilidades de morir por su enfermedad que los pacientes con 1 a 4 N+, a pesar de la profundidad de la invasión tumoral en la pared intestinal ($P < 0,00001$). Esto indicaba que el n° de ganglios linfáticos positivos era una variable independiente con respecto a la supervivencia.

Estos mismos autores (NSABP) también observaron que:

- Los pacientes con tumor confinado a la pared intestinal y metástasis en tan sólo 1 a 4 ganglios tenían una supervivencia a 5 a. igual a la de los enfermos con estadio B de DUKES clásico (109), (110).
- Los pacientes con 1 a 4 ganglios positivos y tumor penetrante a través de la pared intestinal (ASTLER-COLLER-C2) tenían 2,5 veces más probabilidad de morir que los pacientes con 1 a 4 N+ y tumor limitado a la pared intestinal (A.-COLLER-C1) ($P=0,00002$). Estos estudios manifestaban que la profundidad de la invasión de un tumor es en sí misma una variable independiente significativa (110).

- La presencia de una diseminación linfática retrógrada a ganglios linfáticos distantes al tumor era índice de mal pronóstico (111).

JASS et al (61) han desarrollado recientemente un sistema de estadíaje para el carcinoma rectal basado en análisis multivariante de múltiples parámetros relativos al estadio y grado. Este sistema se basa en asignar valores numéricos a:

- 1) El grado de infiltración linfocítica en el borde de crecimiento del tumor.
- 2) El número de ganglios linfáticos con afectación metastásica.
- 3) La extensión del tumor más allá de la pared intestinal.

Las puntuaciones se dividen en intervalos que definen cinco estadios, cada uno de los cuales presenta una supervivencia corregida a 5 a. que es estadísticamente significativa (Tabla 3.8).

TABLA 3.8

Clasificación de JASS (1986) (Carcinoma Rectal).		
VARIABLE ANATOMOPATOLOGICA		VALORES
Infiltración Linfocítica		
Marcada		0
Moderada		3
Ligera	6	
Nódulos Linfáticos Metastásicos		
Ninguno		0
1 a 4		4
5 ó más		8
Invasión a través de la Pared Intestinal		
Ninguna		0
Leve a Moderada		3
Extensa (*)	6	
<u>ESTADIOS</u>	<u>PUNTUACION</u>	<u>SUPERVIVENCIA</u> <u>A 5 A.CORREGIDA</u>
I	0	100%
II	1-6	88%
III	7-11	72%
IV	12-16	32%
V	17-20	6%

(*) Definida como invasión del tumor > 5 mm. a través de la pared intestinal

Este sistema ha sido recientemente reestructurado en cuatro grupos pronósticos basados en los siguientes parámetros (Tabla 3.9). Según las puntuaciones se establecen cuatro estadios en los que pueden calcularse tasas de supervivencia (112).

TABLA 3.9

Clasificación de JASS (1987) (Cáncer de Recto)		
VARIABLE ANATOMOPATOLOGICA	VALORES	
Tumor limitado a la Pared Intestinal		
Si	0	
No	1	
Invasión Marginal		
Si	0	
No	1	
Número de Ganglios Linfáticos Metastásicos		
0	0	
1 a 4	1	
> 4	2	
Infiltración Linfocítica		
Si	0	
No	1	
<u>GRUPOS</u>	<u>PUNTUACION</u>	<u>SUPERVIVENCIA</u> <u>A 5 A. CORREGIDA</u>
I	0-1	94%
II	2	83%
III	3	56%
IV	4-5	27%

NATHANSON et al (113) aplicaron de modo retrospectivo las clasificaciones de DUKES (1932), KIRKLIN, ASTLER-COLLER, más la TNM de la AJCC y la del GITSG, a 352 enfermos con cáncer colorrectal que fueron seguidos un mínimo de 6 años y realizaron un estudio comparativo de todas ellas resultando las siguientes conclusiones:

- La clasificación TNM fue la más sensible para predecir la muerte (aunque esta eficacia se perdía si se aplicaba sólo para el recto).

- La clasificación del GITSG fue la más precisa para predecir la supervivencia.

- El sistema de estadiaje de DUKES no empeoraba las anteriores predicciones y tenía pocos falsos positivos y negativos.

- La probabilidad de riesgo relativo de muerte se multiplicaba por 2.6 cuando las estructuras adyacentes estaban infiltradas por el tumor.

- Aplicando los criterios del GITSG el riesgo relativo de muerte se multiplicaba por 7.2 por cada 25% de aumento de ganglios afectados.

Al final el estudio concluía que a la clasificación primitiva de DUKES debía añadirse la información pronóstica derivada del porcentaje de ganglios linfáticos positivos, la ulceración del tumor y la infiltración de vísceras vecinas.

En un intento de evaluar el interés relativo de los tres sistemas de estadiaje más ampliamente utilizados: DUKES-1932 (96), ASTLER-COLLER-1954 (103) y, TNM-1986 (106) FISHER et al (110) usando los datos del NSABP descubrieron que todos los métodos estaban altamente relacionados. La consistencia y discriminación pronóstica por estadios se manifestaba mejor en los sistemas de DUKES y TNM. Estos autores confirmaron como variable independiente de pronóstico la profundidad de penetración tumoral, recomendando para estimarla la clasificación de DUKES pe-

ro incluyendo la subclasificación del estadio C de acuerdo al método de ASTLER-COLLER (103) (Tabla 3.10)

TABLA 3.10

Comparación de la Supervivencia a 5 años entre los Sistemas de Estadía más utilizados.					
TNM (AJCC/UICC) (106) (*)		DUKES (96)		ASTLER-COLLER (103) (*)	
Estadio 0	100%			A	100%
Estadio I (T1)	100%	A	82-99% (*) 88-99% (**)		
(T2)	85%			B1	67%
Estadio II (T3)	70%	B	65-78% (*) 71-79% (**)	B2	54%
(T4)	30%				
Estadio III (N1)	60%	C	32-49% (*) 32-41% (**)		
(N2-3)	30%	C1	46-54% (*) 40-45% (**)	C1	43%
		C2	22-26% (*) 10-14% (**)	C2	22%
Estadio IV (M1)	3%				

NOTA: Aunque TNM-N2, DUKES-C1/C2, y ASTLER-COLLER-C1/C2 no son directamente comparables, están incluidas como punto de referencia.

(*) Datos para Cáncer de Colon y Recto.

(**) Datos para Recto exclusivamente.

SLEMMER & COOPER, 1991 (114)

Este arsenal taxonómico ha sido y es fuente de confusión que ha originado disparidad artificial en los resultados de diversas experiencias, ya que cuando se efectúan comparaciones las muestras no resultan homogéneas y quizá esto influye negativamente cuando se evalúan los resultados de los distintos tratamientos.

En 1988 el Comité de Clasificación Clínico-Patológica de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon (ASCRS Committee (115), concluía que la predicción del curso evolutivo de los enfermos con CCR, continúa siendo muy difícil a pesar de las múltiples clasificaciones existentes, por lo que las evaluaciones pronósticas debían establecerse basándose en la combinación de variables clínicas e histopatológicas y utilizando estudios estadísticos multifactoriales.

***DIAGNOSTICO
Y
PREVENCION***

INDICE

I DIAGNOSTICO

I.1 ESTUDIOS DE LOCALIZACION Y CONFIRMACION DIAGNOSTICA

- * Historia clínica y Exploración física.
Screening
- * Estudios con bario
- * Estudios endoscópicos
 - Rectosigmoidoscopia
 - Colonoscopia
 - Polipectomía endoscópica

Indicaciones:

- . Localización y número
- . Tamaño
- . Tipo histológico
- . Displasia epitelial

I.2 METODOS PARA VALORACION DE LA EXTENSION LOCAL Y A DISTANCIA

II PREVENCION

II.1 PREVENCION PRIMARIA

II.2 PREVENCION SECUNDARIA

Grupo de riesgo medio

Grupo de alto riesgo

- a) Poliposis familiar
- b) Cáncer genital
- c) Cáncer colónico familiar o Síndrome del
cáncer familiar.
- d) Pacientes con cáncer colorrectal o adenomas
previos
- e) Enfermedad inflamatoria intestinal

DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN

I DIAGNOSTICO

Ya conocemos, por haberlo referido en reiteradas ocasiones, las alarmantes cifras de incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal; no vamos a abundar más en ello. Pero sí conviene resaltar la importancia que tendría, encontrar medios de diagnóstico capaces de detectar precozmente esta patología y conseguir con ello aumentar las tasas de supervivencia y evitar las consecuencias de una cirugía en etapas avanzadas de la enfermedad (colostomías definitivas, etc.).

Desde que MORSON (119), estableciera la secuencia adenoma-cáncer en la patocronia del CCR, han sido innumerables los esfuerzos para lograr hallar un método diagnóstico apto para reconocer estas lesiones en etapas iniciales.

A falta de marcadores de las lesiones polipoideas adenomatosas y de las demás lesiones premalignas del tracto colorrectal, el único procedimiento de estudio a la hora de planificar el examen del tubo digestivo inferior es la sistematización en la búsqueda para aplicar de una forma óptima la batería de pruebas diagnósticas disponibles. Con este objetivo, podemos establecer la siguiente clasificación y pauta. (Fig. 4.1).

. Métodos de localización y confirmación diagnóstica

- Historia clínica y examen físico.
- Procedimiento de screening (sangre oculta en heces)
- Estudios con bario.
 - . Enema opaco
 - . Doble contraste.
- Estudios endoscópicos.
 - . Sigmoidoscopia: rígida/flexible.
 - . Colonfibroscopia y biopsia.
 - . Polipectomía endoscópica.

. Métodos para valoración de la extensión local y a distancia.

- Estudios para detección de metástasis hepática.
 - . Analítica de función hepática.
 - . Ecografía.
 - . Gammagrafía.
 - . Tac.
 - . Angiografía.
- Otras metástasis.
 - . Pulmonares.
 - Rayos X de tórax.
 - Tomografía.
 - . Oseas
 - Gammagrafía.
 - Rayos X y Tomografías.
- Marcadores tumorales.

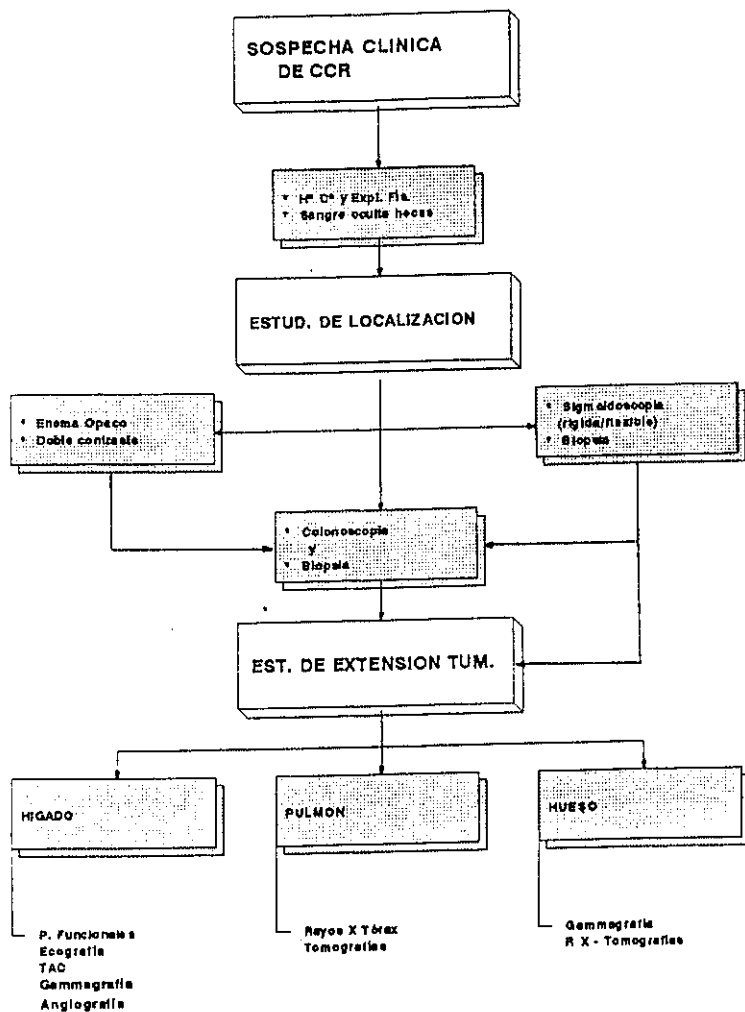


Fig. 4.1
*Pauta diagnóstica ante sospecha de
Carcinoma Colorrectal*

I.1 ESTUDIOS DE LOCALIZACION Y CONFIRMACION DIAGNOSTICA

HISTORIA CLINICA Y EXPLORACION FISICA. SCREENING.

Nunca se ponderará suficientemente la importancia de una historia y exploración clínica correctamente practicada. Conocer la forma de presentación de la semiología clínica y su evolución patocrónica nos permite establecer una sospecha etiológica razonable y aplicar, en consecuencia, la estrategia diagnóstica más adecuada.

La exploración cuidadosa puede revelar la presencia de una masa abdominal, o signos indirectos de la misma como hipersensibilidad localizada o distensión abdominal por obstrucción intestinal preestenótica. Puede demostrar también datos extraintestinales asociados a enfermedad neoplásica. La pigmentación bucal, por citar un ejemplo, puede ponernos en la pista de una poliposis de Peutz-Jeghers.

Quizá la parte más importante de la exploración física sea el tacto rectal. Este procedimiento, que no debería omitirse nunca, no sólo permite detectar el 50% de todos los carcinomas rectales, sino que es esencial para valorar la extensión local a tejidos perirrectales y órganos vecinos (vejiga, útero, sacro...). Debe evaluarse además, el material fecal adherido al guante y efectuar un análisis inmediato con guayacol en busca de sangre oculta.

En el momento actual, ésta es la única prueba que cumple los requisitos de un procedimiento de screening, a saber: bajo coste, fácil realización e interpretación y extensible a una gran masa de población.

DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN

ESTUDIOS CON BARIO

El enema opaco es un medio de diagnóstico fiable para identificar anomalías estructurales del colon. El estudio minucioso de un enfermo bien preparado puede demostrar lesiones de mucosa tan pequeñas como 0'5 cm (120) no obstante su indicación en el diagnóstico del cáncer colorrectal se limita día a día en favor de la colonoscopia.

Para lograr mayor resolución puede realizarse la técnica de doble contraste. En este estudio la mucosa queda impregnada por una delgada capa de bario después de lo cual se inyecta aire para aumentar el contraste y delinear lesiones de pequeño tamaño (úlceras, pólipos, divertículos diminutos...). Gracias a su mayor sensibilidad ha sustituido al enema opaco simple como estudio radiológico habitual del colon y está especialmente indicado en caso de lesiones neoplásicas estenosantes que impiden la visualización del colon proximal a la lesión al no permitir el paso del endoscopio a su través (Fig. 4.2, 4.3 y 4.4).

ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS.

Son exploraciones básicas y prácticamente obligadas en el diagnóstico de un cáncer colorrectal. Previo a su realización debe practicarse sistemáticamente inspección perianal, tacto rectal y anoscopia a la que seguirá la rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia según los casos.

Rectosigmoidoscopia

Esta exploración complementa al enema opaco en los estudios iniciales, aumentando su fiabilidad al permitir una visualización directa del rectosigma, lugar de asiento del 50% de las neoplasias colorrectales.

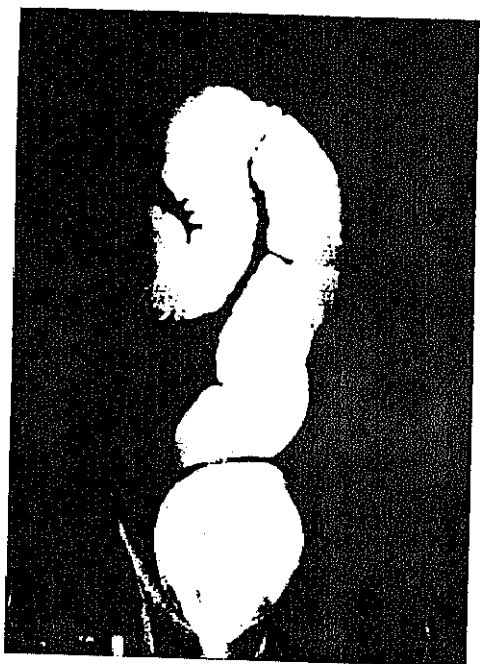


Fig. 4.2, 4.3 y 4.4
 Estudios con bario: Imposibili-
 dad de progresión del contraste
 por carcinoma de colon descen-
 dente (izq.). Imágen en "cora-
 zón de manzana (sup. e inf.).



DIAGNOSTICO Y PREVENCION

Con los sigmoidoscopios fibropticos flexibles pueden examinarse los 40-60 cm inferiores del intestino grueso, lo que ha supuesto duplicar la distancia de acceso de los instrumentos rígidos, a la vez que ha proporcionado mayor comodidad a la exploración y la posibilidad de practicar biopsias sigmorrectales en un punto más distal.

Colonoscopia.

Es indiscutible que en el momento actual ésta es la técnica de elección para realizar un diagnóstico y eventualmente una intervención terapéutica. Siempre que no existan estenosis insalvables debe explorarse hasta ciego y ocasionalmente los últimos cms. del ileon. Si esto no es posible porque el tumor produce obs trucción completa, debe aprovecharse el acto operatorio para realizar la colonoscopia con el mismo fin (Fig. 4.4 y 4.5).

Al obtener una visión directa de la mucosa colónica, la colonoscopia permite detectar lesiones muy pequeñas o muy superficiales inaccesibles a otros medios de diagnóstico (121) (122).

Aproximadamente el 40% de las colonoscopias se efectúan al encontrar una imagen anormal en una enema de bario, en cuyo caso permite confirmar la naturaleza de la alteración y la búsqueda de lesiones sincrónicas (adenomas, otros carcinomas...) tan frecuentes en estos enfermos.

Si la sospecha clínica surge de la presencia de rectorragia, la colonoscopia debe realizarse directamente sin enema opaco previo. Aproximadamente otro 40% de las colonoscopias se realizan por esta causa, permitiendo en la amplia mayoría de los casos detectar el punto de sangrado.

Es imprescindible, dado el alto costo de la exploración, tipificar las poblaciones que por su historia personal o familiar sean de alto riesgo. Este enfoque, que está orientado fundamentalmente hacia la detección de pólipos adenomatosos incipientes, debe efectuarse siempre

que haya sospecha clínica fundada (hemorragia gastrointestinal baja, signos de obstrucción intestinal...) y ante la presencia de las siguientes condiciones:

Historia personal (123)

- . Cáncer de colon previo.
- . Adenoma de colon.
- . Colitis ulcerosa.
- . Enfermedad de Crohn.
- . Cáncer de mama.
- . Cáncer de endometrio.
- . Ureterosigmoidostomía.
- . Cáncer gástrico previo.

Historia familiar (124)

- . Cáncer de colon.
- . Adenoma de colon.
- . Poliposis familiar.

Para que la exploración sea lo más exhaustiva posible son necesarias una preparación psicológica del enfermo - para conseguir su colaboración y obviar en lo posible el inevitable grado de disconfor que produce - y una limpieza completa del colon - para que no quede enmascarada ninguna lesión mucosa. Con modificaciones particulares y, en términos generales, se acepta una preparación con dieta líquida durante dos días, laxante de citrato de magnesio la noche antes del examen, y enemas de agua simple por la mañana el día de la intervención. Otra opción también utilizada es un lavado intestinal total con una solución de un electrolito no absorbible. Este método pre para al paciente sin laxante ni enemas y sólo requiere unas pocas horas. Inmediatamente antes de la intervención los pacientes reciben optativamente sedantes ligeros como el diacepán y meperidina intravenosa. Si es necesario relajar un espasmo intestinal pueden emplearse anticolinérgicos y glucagón. (120)

Hay que resaltar en aquellos enfermos en los que se programa una polipectomía endoscópica, la necesidad de que no existan gases combustibles en la luz cólica que, en contacto con la corriente de diatermia, puedan producir explosión. Esto se previene proscribiendo en la pre-

DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN

paración soluciones de manitol, produciendo una insuflación con CO₂, o intercambiando el gas presente en el colon por aire (122).

Para concluir con la vertiente diagnóstica de la colonfibroscopia debe mencionarse la gran ventaja que ha supuesto al permitir confirmar histológicamente la naturaleza del tumor, merced al empleo de la biopsia y la citología endoscópica.

Polipectomía endoscópica.

Es la gran revolución en el campo de la endoscopia digestiva baja. Gracias a ella puede practicarse un diagnóstico precoz de lesiones precancerosas y, cuando el adenoma es único y la extirpación completa, una intervención curativa.

Para obtener los mejores resultados deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones (123) (Tabla 4.1):

- 1º Evitar la extirpación de más de seis pólipos por sesión.
- 2º Si los pólipos están muy agrupados en una zona localizada debe considerarse ésta como altamente peligrosa y remitir a cirugía
- 3º Hacer un control previo de la coagulación para prevenir riesgos hemorrágicos.
- 4º Separar las sesiones terapéuticas de colon derecho e izquierdo, para evitar que una complicación conlleve a la colectomía total.
- 5º Extirpar el pólipo completamente, tomando la precaución de marcar el pedículo para su análisis anatomopatológico.

6° Hacer constar en el informe el tamaño, localización y aspecto morfológico de la lesión endoscópica y especificar claramente: Si es benigno el grado de displasia; si es maligno el grado de diferenciación, si hay afectación de la muscularis mucosae, si hay afectación venolinfática y el estado del margen de resección.

7° Hacer un plan de revisión endoscópica individualizado para cada paciente.

TABLA 4.1

Polipectomía endoscópica.

Requisitos endoscópicos

- * Individualizar la sesión terapéutica por regiones
- * No extirpar más de 6 pólipos por sesión
- * Extirpación completa del pólipo.
- * Marcar el pedículo.

Informe anatomopatológico

* Especificaciones macroscópicas:

- Número
- Localización
- Tamaño
- Aspecto morfológico

* Estudio microscópico:

- Si es benigno, grado de displasia
 - Si es maligno, grado de diferenciación
 - Afectación de la muscularis mucosae
 - Invasión venolinfática
 - Estado del margen de resección
-

El objetivo de la polipectomía endoscópica es interferir en la secuencia adenoma-carcinoma, para de este modo hacer una profilaxis efectiva del CCR.

Existen una serie de factores, extraídos de la práctica anatómico-clínica, que definen el riesgo de malignización de un pólipo neoplásico. En función de ellos es como se establecen las indicaciones de polipectomía:

Localización y número.

Prácticamente el 75% de los adenomas están en el tramo intestinal comprendido entre ano y ángulo esplénico (125) localizándose sólo en el segmento rectosigmoideo más del 60% (Fig. 1.3). Conocer la localización y número preciso de pólipos es fundamental para establecer la necesidad o no de intervención quirúrgica, y en este caso el planteamiento estratégico más conveniente en la resección endoscópica (126) (127). Está unánimemente aceptado que no deben extirparse más de 6 adenomas en una misma sesión y que debe empezarse por los más distales para evitar el ulterior traumatismo del fibroendoscopio sobre las escaras.

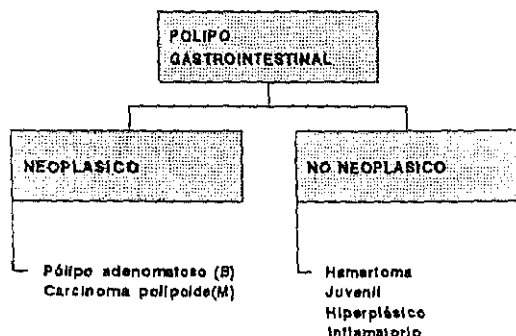
Tamaño

El tamaño del pólipo y su configuración macroscópica son también datos importantes para establecer la indicación de polipectomía. En términos generales la implantación sesil, superior a 25 mm. de diámetro, no debe ser abordada endoscópicamente. Los adenomas pediculados con un diámetro del pedículo mayor de 15 mm. tienen un riesgo de hemorragia cuantitativamente muy importante secundaria a la polipectomía. El peligro de que pólipos neoplásicos benignos se tornen cancerosos aumenta con su volumen, por eso sobrepasar los tamaños antes indicados, o un crecimiento rápido de una lesión constatada previamente deben sugerir malignidad (128). MUTO T, BUSSEY HJ, MORSON BC (129) realizaron un estudio prospectivo correlacionando tamaño con potencial maligno del pólipo y encontraron que los adenomas menores de 1 cm. se malignizaban en un 1'3%, los que tenían entre 1-2 cm en un 9'5% y los > 2 cm en un 46%.

Tipo Histológico

Conceptualmente un pólipo se define como una formación excrecente mucosa que se proyecta en la luz, en este caso del tubo digestivo.

Según su naturaleza es clásico dividirlos en neoplásicos y no neoplásicos. Los primeros a su vez pueden ser benignos (pólipos adenomatosos) ó malignos (carcinoma polipoide). Los no neoplásicos comprenden pólipos hiperplásicos, juveniles, hamartomatosos e inflamatorios (120) (Fig. 4.5)

**Fig. 4.5**

Clasificación de los pólipos gastrointestinales

Desde el punto de vista histológico conviene matizar que debe reservarse el término pólipo para aquellas lesiones que resultan de la proliferación de algún elemento de la mucosa gastrointestinal (casi siempre el epitelio glandular; aunque a veces la lámina propia o la muscularis mu

DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN

cosas), designándose lesiones polipoideas el resto de procesos de origen submucoso que no son histológicamente pólipos verdaderos (13C). Entre ellas pólipos linfoides benignos, poliposis lipomatosas, etc...)

Considerando la variable "tipo histológico" el potencial de malignización se incrementa proporcionalmente a medida que aumenta el componente vellosos. Para los pólipos tubulares está en torno al 5%, en las formas mixtas (tubulo-vellosas) alcanza el 22%, pudiendo llegar en el adenoma vellosos al 40% (131) (Tabla 4.2) (Fig. 4.7)

TABLA 4.2

Pólipos Gastrointestinales. Clasificación y potencial de malignidad.		
NATURALEZA	POLIPO	POTENCIAL MALIGNO
Neoplásicos		
Adenomas	Ad. Tubular	1-4%
	Ad. Tubulo-vellosos	22%
	Ad. Vellosos	13-40%
No neoplásicos		
Hiperplásico	Pólipo hiperplásico (metaplásico)	Excepcional
Hamartomas	Pólipo juvenil (*)	No
	Pólipo de Peutz-Jeghers	Excepcional
Inflamatorio	Pólipo inflamatorio o pseudopólipo	No
	Pólipo linfóide benigno (**)	No

(*) Es un pólipo hamartomatoso-inflamatorio.

(**) Actualmente debe ser considerado una lesión polipoidea más que un pólipo verdadero.





Fig. 4.7

*Microfotografía a gran aumento de adenoma vellosa de recto.
Tinción con hematoxilina y eosina.*

Displasia epitelial

En el seguimiento endoscópico de los adenomas, además de la tipificación histológica, es fundamental determinar el grado de displasia epitelial. De ello se van a derivar la conducta terapéutica a emplear (más o menos agresiva) y la secuencia en el protocolo de revisión.

La displasia epitelial se caracteriza por atipia celular (hipercromatismo, aumento del tamaño y del número de los núcleos, pleomorfismo y pérdida de la polaridad y de la estratificación nuclear), aumento del número de mitosis, depleción de células mucosecretoras y alteraciones arquitectónicas (ramificación glandular, brotes y puentes intraluminales). Estas alteraciones conforman un espectro continuo que va desde los cambios mínimos, apenas diferenciables del epitelio normal, hasta las alteraciones más severas, muy próximas a las observadas en los carcinomas. Se han diferenciado tres grados de displasia: leve, moderada y severa, aunque con frecuencia se encuentran dos o tres categorías dentro de un mismo pólipo, conceptuándose en estos casos el pólipo de acuerdo con el foco de displasia más grave (132)

Naturalmente el potencial maligno de los adenomas se incrementa con el grado de displasia. Así, por ejemplo, los adenomas < 1 cm suelen mostrar displasia leve y su potencial maligno es muy bajo, pero en los raros casos en que presentan displasia grave se malignizan en un 27% (131)

Otros factores que influyen en el riesgo de que un adenoma se malignice son la presencia de pólipos hereditarios (Tabla 4.3), los antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o de cáncer colorrectal y la presencia de ureterosigmoidostomía.

TABLA 4.3

Síndromes de Poliposis Gastrointestinal Hereditaria Clasificación y Predisposición al Cáncer.				
SÍNDROME	REFERENCIA	LOCALIZACIÓN DE LOS POLIPOS	LESIONES EXTRADIGESTIVAS	PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER
<u>Poliposis hereditarias</u> <u>Adenomatosas</u>				
* Poliposis colónica familiar	A.D.	Colon, estómago, duodeno e íleon	Oseas	Alta: Colon y recto Baja: Estómago e int. delgado
* Síndrome de Gardner	A.D.	Colon, estómago, duodeno, yeyuno e íleon	Oseas (osteomas), tumores de tej blandos	Alta: Colon y recto Baja: Estómago, yeyuno e íleon
* Síndrome de Turcot	A.R. (¿D?)	Colon, estómago e intestino delgado	Tumores de SNC	Alta: SNC, colon y recto
<u>Poliposis hereditarias</u> <u>Hamartomatosas</u>				
* Síndrome de Peutz-Jeghers	A.D.	Intestino delgado, estómago y colon	Mucocutaneas (pigmentación cutánea y bucal)	Baja: Duodeno, estómago, colon, recto y mama
* Poliposis Juvenil	A.D.	Colon, int. delgado y estómago	No	Baja: Colon y recto
* Síndrome de Cowden	A.D.	De esófago a recto	Mucocutaneas, mama y tiroides	Alta: Mama tiroi-des Baja: Colon y recto

Modificado de MORENA MADRIGAL et al. (ref. 132)

1.2 METODOS PARA VALORACION DE LA EXTENSION LOCAL Y A DISTANCIA

Tras obtener la confirmación histopatológica del cáncer colorrectal, el paso siguiente, previo a la intervención quirúrgica, será la valoración de la extensión del tumor - local y a distancia - para poder sentar un protocolo razonable en la estrategia terapéutica a seguir.

Junto a la valoración analítica de las pruebas de función hepática, la ecografía, TAC, gammagrafía y angiografía hepáticas, han sido las pruebas que más rendimiento diagnóstico han ofrecido para detectar la presencia de metástasis hepáticas.

La realización de radiografías ortogonales de tórax y eventualmente tomografías nos permitirá evaluar la presencia o no de metástasis pulmonares. De existir, es habitual que se presenten en forma de metástasis múltiples con la imagen radiográfica típica en "suelta de globos".

La realización, en fin, de un urograma intravenoso que compruebe la situación de los uréteres con respecto al tumor primario, así como la práctica de una gammagrafía ósea y, eventualmente radiografías o tomografías selectivas, son exploraciones obligadas en el estudio de extensión tumoral, pero siempre bajo la indicación de una sospecha clínica fundada.

El concepto de marcador tumoral y su trascendencia en el diagnóstico y seguimiento de los tumores colorrectales será analizado en un capítulo aparte.

II PREVENCIÓN

En el cáncer colorrectal pueden realizarse dos clases de prevención:

- 1.- Prevención primaria.
- 2.- prevención secundaria.

II.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

Consiste en la identificación de los factores genéticos y ambientales que han demostrado tener alguna significación etiológico-epidemiológica en el cáncer colorrectal.

Dentro del primer grupo, en la actualidad y, hasta que no exista un conocimiento más avanzado del mapa genético, pocas son las intervenciones que pueden realizarse.

En el segundo apartado, los factores ambientales más firmemente asociados a padecer esta neoplasia son los dietéticos. Desde que WINDER et al (13) sugirieron la importancia de los mismos, y en particular del consumo de grasa, en la etiopatogenia del CCR, han sido numerosos los estudios descriptivos que han hallado datos de correlación positiva.

Las grasas, en particular un consumo excesivo de grasas saturadas o la deficiencia relativa en el consumo de grasas poliinsaturadas, a través de metabolitos cancerígenos parecen jugar un papel epidemiológico importante, máxime si se unen a una ingesta alta de proteínas de origen animal (18) (14), sobre todo carne de ternera (26) (15). Por el contrario, las verduras y aceites vegetales (17), las frutas y la fibra dietética (27) parecen tener un efecto protector.

Una dieta equilibrada evitando el exceso de nutrientes de alto riesgo y potenciando los que tienen un carácter beneficioso puede producir a largo plazo una mejoría considerable en las tasas de incidencia y mortalidad, hecho que viene avalado por los datos obtenidos en los estudios sobre cambios dietéticos en poblaciones migrantes que adoptan, tras sucesivas generaciones, el riesgo incidental de la población de destino.

II.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

Basada en la detección y erradicación de las enfermedades preneoplásicas - en este caso referido a las poliposis adenomatosas - así como en la detección precoz del cáncer antes de que aparezcan sus consecuencias devastadoras.

Conseguir una prevención eficaz en estos dos campos conllevaría un aumento sustancial de la supervivencia asegurando intervalos libres de enfermedad más prolongados (41).

La prevención secundaria varía según esté dirigida a poblaciones sintomáticas o asintomáticas. En el primer caso dependerá de un reconocimiento temprano de los síntomas y de la aplicación de las técnicas auxiliares para su localización. En el caso de pacientes asintomáticos la prevención dependerá de los estudios para despistaje del CCR en grandes masas de población (screening), habiéndose demostrado la utilidad de los mismos cuando estos grupos poblacionales han sido seleccionados por presentar riesgo medio o alto. El más empleado, por su versatilidad y facilidad de interpretación, es la determinación de sangre oculta en heces y dentro de éste el "Hemoccult", método consistente en unas tiras de papel impregnado en guayacol que vira a un color azulado si se pone en contacto con las peroxidasas de la hemoglobina; sin embargo, existen muchas sustancias que pueden ocasionar falsos positivos, por lo que habrá de recomendarse la realización de una dieta previa a su determinación (133)

En grupos de pacientes asintomáticos seleccionados, el Hemoccult ha demostrado su utilidad al objetivarse que un 30-80% de los pacientes con la prueba positiva tenían un adenoma o un cáncer colorrectal que generalmente era precoz y potencialmente curable; sin embargo, también hay que conocer que el 30% de los cánceres y el 70% de los adenomas dan un resultado negativo cuando se les realiza esta determinación. (133).

Cuando se obtenga una prueba positiva en los grupos seleccionados de población, el paso siguiente a realizar será una colonoscopia o en su defecto un enema opaco con doble contraste para confirmar o descartar la presencia de cáncer y/o adenoma colónico.

A continuación se describen las pautas de despistaje recomendadas para los distintos grupos de pacientes con riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal y que se exponen esquemáticamente en la figura 4.10 (41)

Grupo de riesgo medio

En este grupo se incluyen todos los pacientes asintomáticos de ambos sexos con una edad superior a los 40 años.

Por la amplitud del mismo, los estudios para despistaje del cáncer incluyen la realización de una sigmoidoscopia flexible cada 3-5 años, así como una valoración anual de sangre oculta en heces, seguida esta última de colonoscopia en el caso de que fuera positiva. Con estas medidas se ha conseguido diagnosticar el cáncer colorrectal de forma más precoz, aumentándose las posibilidades de resección curativa y por tanto supervivencia.

Grupos de alto riesgo

Las pautas de despistaje son diferentes según los distintos grupos de población estudiada (Fig. 4.8). Los grupos de alto riesgo son:

a) Poliposis familiar.

Los pacientes con una historia familiar de Síndrome de Gardner, de Turcot, o de Poliposis familiar deben comenzar su estudio para exclusión del CCR en la pubertad y éste consistirá en la realización anual de una sigmoidoscopia flexible.

b) Cáncer genital.

Las mujeres con historia previa de cáncer de ovario, útero o mama tienen una incidencia de 2'5 veces mayor que la población normal de padecer cáncer colorrectal (41). Como estudios de despistaje se realizará una sigmoidoscopia flexible cuando se efectúe el diagnóstico de su cáncer genital y, posteriormente se someterán a exámenes anuales de sangre oculta en heces.

c) Cáncer colónico familiar o Síndrome del cáncer familiar.

Los pacientes con historia familiar sugestiva de cáncer colónico deberán seguir la misma pauta de despistaje precoz que los pacientes del grupo de riesgo medio aunque los estudios sistemáticos comenzarán a partir de los 20 años. Los sujetos con historia familiar importante de cáncer colónico (más de dos parientes de primer grado con la enfermedad) o de Síndrome del cáncer familiar comenzarán sus estudios de despistaje también a los 20 años de edad, y consistirán en la realización de una colonoscopia a esta edad para posteriormente seguir exámenes periódicos anuales de sangre oculta en heces y, colonoscopia o, en su defecto, enema opaco con doble contraste, cada 3 años. Con esta pauta se ha comprobado en un estu-

dio reciente que la mortalidad por cáncer colorrectal ha descendido un 85% en este grupo (134).

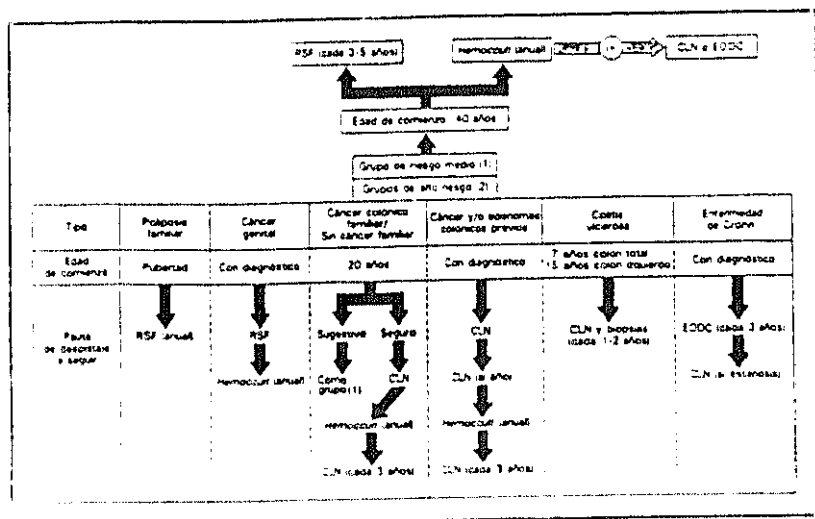
d) Pacientes con cáncer colorrectal o adenomas previos.

Los pacientes con adenomas o cáncer colorrectal presentan lesiones sincrónicas en muchos casos. En este grupo de pacientes deberá realizarse una colonoscopia total en el momento del diagnóstico, que deberá repetirse al año de la cirugía o extirpación endoscópica. Un examen anual de sangre oculta en heces y una colonoscopia cada 3 años es suficiente para el seguimiento de estos pacientes, ya que la aparición de nuevas lesiones (metacrónicas) no suele desarrollarse antes de este periodo de tiempo (41).

e) Enfermedad inflamatoria intestinal.

Los pacientes con Pancolitis ulcerosa de más de 7 años de evolución y aquellos con Colitis ulcerosa izquierda de más de 15 años tienen un riesgo de desarrollar cáncer colónico de un 1% anual. Los estudios de despistaje comenzarán tras estos periodos con realización de colonoscopia con toma de biopsias múltiples cada 1 ó 2 años. En la Enfermedad de Crohn se realizará enema opaco cada 3 años y colonoscopia si hay estenosis colónica o cambios en los síntomas del paciente (133) (Fig. 4.8).

DIAGNOSTICO Y PREVENCIÓN



RSF: endoscopia flexible rectal

Colonoscopia

RSF: historia pasada por colonoscopia

(MAGALLON R. ref. 41)

Fig. 4.8

Pautas de despistaje de Cáncer Colónico recomendadas para los grupos de pacientes de medio y alto riesgo de padecer CCR

***FACTORES
PRONOSTICOS***

INDICE

CONSIDERACIONES PREVIAS

I FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

- Edad
- Sexo / Raza

II FACTORES CLINICOS

- Presentación de los síntomas
- Retraso diagnóstico
- Obstrucción
- Hemorragia
- Perforación intestinal
- Tamaño y localización del tumor primario
- Transfusión sanguínea intra-operatoria

III FACTORES ANATOMO-PATOLOGICOS

- Tipo histológico
- Grado histológico
- Respuesta inflamatoria
- Afectación ganglionar / Infiltración de la pared

FACTORES PRONOSTICOS

CONSIDERACIONES PREVIAS

El examen de las tendencias temporales de las tasas de incidencia y de mortalidad / supervivencia del cáncer colorrectal (CCR), nos permite tomar conciencia de la dimensión de esta patología, al mismo tiempo que plantea la necesidad de una reevaluación de los factores pronósticos capaces de predecir estadísticamente su comportamiento.

Si bien los Registros de Tumores indican en general ligeros aumentos en la incidencia de cáncer de colon que oscilan entre el 1'5 y 3% a lo largo de los últimos 20 años (fenómeno aún más acentuado para el cáncer de recto) (21), las tasas de mortalidad han evolucionado de forma contradictoria: Así en los países donde la mortalidad era muy baja, ésta ha crecido de manera considerable. En los países con tasas moderadamente altas, se han mantenido estabilizadas o se han incrementado ligeramente. En cambio, en los países donde las tasas inicialmente eran elevadas - Norteamérica, Canadá, Europa Occidental - se ha observado una disminución, si no muy ostensible, si gradual (8).

Desde un punto de vista epidemiológico, las tasas de incidencia muestran más fielmente la evolución de la enfermedad, mientras que las de mortalidad son un excelente reflejo de la eficacia en los métodos diagnóstico y terapéutico.

FACTORES PRONOSTICOS

Tanto unos como otros han experimentado notables avances en las últimas décadas, que han redundado en una mejora de los índices de morbilidad y supervivencia. Precisamente con este objetivo han sido improbos los intentos para buscar aquellos descriptores de la enfermedad que expresaran de una forma más veraz el pronóstico de la misma.

Se han definido así multitud de factores - establecidos unos, postulados otros - que para una exposición más didáctica podemos distribuir en tres grupos :

- I.- Factores epidemiológicos.
- II.- Factores clínicos.
- III.- Factores anatomo-patológicos.

I FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

Edad.

Puede considerarse un factor de riesgo medio, que determina un aumento en la incidencia proporcional al incremento en la edad. Las neoplasias colorrectales suelen presentarse a partir de los cuarenta años, con un intervalo de alta frecuencia entre los 50-70 años, siendo un 5% de los enfermos menor de 39 años y un 10% mayor de 80 años (7).

La aparición de estos tumores en gente joven suele ir asociada a enfermedades de transmisión hereditaria como la poliposis colónica familiar o el síndrome de cáncer de colon familiar. Se ha observado que menos del 2% de todos los cánceres colorrectales ocurren en pacientes menores de 20 años de edad. La supervivencia a los 5 años en este grupo es marcadamente reducida. Esto se ha atribuido a la alta incidencia de carcinoma mucinoso pobremente diferenciado, a la presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, a su particular agresividad y, al retraso en el diagnóstico (135) (136) (137).

Estas cifras contrastan con las del grupo de mayor edad (>70 años) en el que se ha demostrado que, aunque la mortalidad operatoria es alta, el pronóstico tras una cirugía curativa es más favorable que en pacientes no seleccionados (138) (139), quizá debido a la aparición de tumores de grado histológico más bajo y de crecimiento más lento en el paciente anciano.

Si la edad es un factor de riesgo independiente es un asunto aún no esclarecido. Para UMPBLEBY et al (6) y para JENSEN (5) parece clara la independencia de la edad respecto a la localización anatómica y al área geográfica (alto o bajo riesgo) conclusiones que no han podido ser demostradas en otros estudios.

Sexo/Raza.

La incidencia de estos cánceres es prácticamente igual en ambos sexos, existiendo un ligero predominio en varones si consideramos sólo el cáncer de recto.

En cuanto a supervivencia, un estudio retrospectivo del American College of Surgeons (U.S.A.) (140) sobre 20193 enfermos con cáncer rectal, reveló que las tasas de supervivencia eran mayores en mujeres que en hombres y mejores para la raza blanca que para la negra.

KOCH et al (141) demostraron también mayor supervivencia en mujeres que en hombres con CCR desapareciendo estas diferencias si la mujer nunca estuvo embarazada.

II FACTORES CLINICOS

Presentación de los síntomas.

Existe una diferencia notable en el pronóstico según que el diagnóstico del cáncer se realice en el enfermo asintomático o sintomático, y dentro de éste según que la presentación sea aguda o no.

Analizando el primer aspecto SANFELIPPO et al (142) demostraron una supervivencia a los 5 años del 49% en los enfermos sintomáticos que se incrementó hasta el 71% en los pacientes asintomáticos.

En cuanto a la presentación clínica, la aparición aguda de los síntomas se asocia generalmente con un mal pronóstico (143) (144). Este grupo suelen presentar obstrucción intestinal aguda por tumor infiltrante generalmente de grado indiferenciado, siendo todos éstos, factores de precario pronóstico.

Retraso diagnóstico.

Parece lógico pensar que cuanto mayor sea el tiempo que transcurre desde que el enfermo con cáncer colorrectal nota el primer síntoma hasta que es operado, mayor será el grado de extensión que encuentre el cirujano y, en consecuencia, menor la supervivencia. Sin embargo, según recientes estudios (145) (146), esta aparente evidencia puede ser engañosa. En efecto, es relativamente frecuente observar casos de carcinoma colorrectal operados a las pocas semanas del comienzo de los síntomas en los que ya había tenido lugar una extensa diseminación tumoral y, por el contrario, enfermos con una larga e insidiosa evolución que presentan tumores localmente resecables.

Este hecho, que pudiera parecer paradójico en un primer análisis, resulta obvio si tenemos en cuenta que es la agresividad del propio tumor el principal determinante de la sintomatología y por tanto de la urgencia con que el enfermo acude a su médico, siendo por extensión el aparente "retraso diagnóstico" un signo indirecto de la existencia de tumores poco virulentos.

Estas conclusiones no entran en colisión con la consideración universalmente aceptada para el cáncer, de que un diagnóstico y tratamiento temprano mejoran significativamente la supervivencia.

Obstrucción.

El cáncer colorrectal que se presenta inicialmente como una obstrucción intestinal parece tener peor pronóstico que el CCR no obstruido, independientemente del estadio de Dukes (76) (147) (148) (149) (150) (151).

Las razones que explican tal afirmación, se concretan en cuatro puntos:

1. Bajo porcentaje de pacientes apropiados para una cirugía curativa (aprox. 50%).
2. Alta mortalidad y morbilidad en las intervenciones quirúrgicas. (5-20%).
3. Grado de penetración del carcinoma (son habitualmente formas infiltrantes evolucionadas).
4. Aumento en el flujo de linfa desde el área tumoral, originado por el incremento de presión intraluminal en el segmento preestenótico, que causa una importante diseminación de células tumorales (152).

Hemorragia.

La hemorragia rectal, por ser un signo de alarma y originar, en consecuencia, un diagnóstico temprano, supone habitualmente una mejor supervivencia (144); sin embargo no todos los autores admiten este postulado significando para algunos una escasa o nula ventaja (142).

Perforación intestinal.

Está asociada a una pobre supervivencia (76) (147). Las tasas globales a 5 años para pacientes con una perforación libre a cavidad abdominal son extraordinariamente bajas, con cifras próximas al 7-10%. Si la perforación es localizada con formación de absceso la estadística mejora algo (20-41%) (148) (149) pero sigue siendo aún poco alentadora. Este mal pronóstico parece explicarse por la siembra de células tumorales a cavidad peritoneal que toda perforación intestinal puede llevar emparejada (146).

Tamaño y Localización del tumor primario.

Tamaño.

En relación a esta variable clínica se han obtenido importantes conclusiones:

- No existe una correlación directa entre el tamaño macroscópico del tumor y su pronóstico (153) (154). Es la profundidad de la infiltración del tumor en la pared intestinal la que está relacionada con el comportamiento metastásico del mismo y, por extensión, con la supervivencia (109). Así los tumores polipoides que, a menudo no penetran en profundidad la pared intestinal, tienen mejor pronóstico que los tumores infiltrantes de crecimiento difuso, que habitualmente tienen un comportamiento invasivo.

- En los tumores de recto existe correlación positiva entre la disposición del tumor y la diseminación hematógena. En los tumores de crecimiento exofítico ésta ocurre en el 23% de los casos porcentaje que se eleva al 31% para los tumores ulcerados y a 45% en el caso de tumores de crecimiento extenuante obstructivo (155).

Localización anatómica.

Es éste uno de los puntos en donde menos acuerdo parece existir a la hora de tomar decisiones. EVANS et al (74) en un estudio sobre 38621 pacientes con cáncer de colon encontraron que no existían diferencias significativas en la supervivencia a 5 años en los tumores de diferentes localizaciones. En esta misma línea se mueven los trabajos de STEINBERG et al (76), tomando en consideración la experiencia del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG), o los de STOVER & HARDCASTLE (156) en su serie de 1115 pacientes de carcinoma colorrectal seguidos durante un periodo de 8 años.

En el otro lado de la balanza se sitúan los estudios que asignan a la localización anatómica un valor pronóstico. Es el caso de WOLMARK et al (157) que, recogiendo los resultados del ensayo clínico del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Proyet (NSABP), atribuyen un pronóstico favorable a los tumores localizados en colon transverso y descendente frente a las neoplasias de recto y sigmoide que tenían un peor pronóstico; o el de DWIGHT et al (158) que atribuyen tasas de supervivencia a 5 años del 61% para los tumores de colon y del 43% para los pacientes con cáncer de recto.

A pesar de esta discordancia de datos no puede ponerse en duda el trascendental peso que supone la localización anatómica en la historia biológica de los cánceres colorrectales justificando, por su particular vascularización el predominio de metástasis hepáticas en el carcinoma de colon y las de pulmón en el de recto.

Transfusión sanguínea intra-operatoria.

GANTT (159) en 1981, tras conocer la mejoría que experimentaba el riñón trasplantado sometido a transfusión perioperatoria, lanzó la hipótesis del efecto contraproducente que podrían tener estas transfusiones en los pacientes con cáncer al ofrecer a la célula cancerosa una mejor oportunidad para sobrevivir. Desde aquel momento han sido numerosos los trabajos que han tratado de dar confirmación a aquel supuesto.

FOSTER et al (160), demostraron una supervivencia a los 5 años significativamente mejor en los pacientes no transfundidos con cáncer colorrectal, que en los pacientes transfundidos (68% vs 51%).

BLUMBERG et al (161), estudiaron las recurrencias en los pacientes que recibieron transfusión en el mes previo o posterior a la cirugía en relación con los que no recibieron transfusiones y encontraron porcentajes del 43% y 9% respectivamente. Estos mismos autores informaron también que la transfusión de sangre total se asociaba con un riesgo significativamente mayor de recurrencia por cáncer que la transfusión con concentrado de hematíes.

Otros estudios (162) (163) (164) (Tabla 5.1) han obtenido resultados análogos ratificando el efecto adverso de la transfusión sanguínea intraoperatoria en la supervivencia; sin embargo queda por aclarar si es la transfusión en sí la que empeora el pronóstico, o si en realidad es un marcador indirecto para otro factor de riesgo de mayor transcendencia, como es el caso del estado avanzado de la enfermedad, que necesita de una cirugía más traumática, en donde existe mayor pérdida sanguínea y que por lo tanto requiere de una reposición más intensa mediante transfusiones.

Analizando todas estas variables mediante estudios multivariante, se han obtenido unos resultados preliminares que parecen confirmar el efecto no deseable de las transfusiones intraoperatorias en el empeoramiento del pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal (165).

TABLA 5.1

Efecto de la transfusión sanguínea en el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal.						
Autor	Localiz. Tumor Pr.	Nº de pacientes	Superviv. Transfund.	Superviv. No Transfund.	Signif. Estadist.	Comentario
WEIDEN et al (ref. 166)	Colon-Recto	366	43%	57%	NSE	Supervivencia a 5 años
OTA et al (ref. 167)	Colon	207	72%	77%	NSE	Supervivencia a 5 años ajustada para incluir sólo las muertes causadas por el cáncer.
	Colon-Recto	171	81%	74%	NSE	Supervivencia libre de recaída.
FOSTER et al (ref. 160)	Colon	146	51%	68%	0.03	Supervivencia a 5 años
	Recto	74	61%	76%	NSE	Supervivencia global.
BLUMBERG et al (ref. 161)	Colon-Recto	197	57%	91%	0.001	Supervivencia libre de enfermedad.
VOOGT et al (ref. 162)	Colon	113	48%	74%	0.0007	Supervivencia a 5 años
BURROWS et al (ref. 163)	Colon-Recto	122	51%	84%	0.005	Supervivencia a 1 años
AGARWAL (ref. 164)	Colon	206	52%	90%	0.000001	Supervivencia libre de recaída.

NSE: No Significativo estadísticamente.

(PONT CJA et al, ref. 172)

III FACTORES ANATOMO-PATOLOGICOS

Tipo Histológico.

Los adenocarcinomas mucosos tienen una supervivencia a 5 años peor que los no mucosos, empeorando aún más el pronóstico, si la neoplasia se localiza en recto (18% vs 49%) (169). A su vez, las dos formas histopatológicas de adenocarcinoma mucoso (la de células en "anillo de sello" y la mucóide) son más frecuentes en pacientes jóvenes y son las responsables de su mal pronóstico en este grupo de edad.

Grado Histológico.

El grado histológico es un condicionante pronóstico admitido unánimemente, sin embargo para su consideración deben establecerse una serie de puntualizaciones:

- 1) No existe un sistema de graduación uniforme. GRINNELL (169) admitía ocho diferentes criterios histopatológicos, mientras que BRODERS (170) sólo empleaba la mitosis y la diferenciación celular como elementos de graduación.
- 2) En los grados intermedios existe una pérdida de poder discriminatorio. Esto no ocurre en los grados extremos, pero a esta categoría sólo pertenecen el 40% de los tumores (146).
- 3) Dentro de un mismo tumor hay variaciones individuales de grado histológico.

Obviando estas limitaciones y utilizando para la gradación el área más pobremente diferenciada dentro del tumor puede concluirse que el cáncer colorrectal se asocia a una disminución de la supervivencia a cinco años (13%-15% según las series) y que esta supervivencia es mejor y

estadísticamente significativa según mejora la diferenciación tumoral (31%-57% para los tumores moderadamente a bien diferenciados) (140) (156) (142).

Respuesta inflamatoria.

La presencia de células inflamatorias puede reflejar la respuesta del huésped frente al tejido tumoral anormal.

SPRALT y SPJUT (107) observaron que una ausencia de respuesta inflamatoria alrededor del tumor primario estaba asociada con una supervivencia a los 5 años del 20%, porcentaje que era del 36% si la respuesta inflamatoria era moderada, y del 41% si era intensa. SVENNEVIG et al (171) estudiaron además el número de células mononucleares dentro y fuera del tumor y vieron que éste era significativamente más alto en los pacientes vivos que se mantenían libres de tumor a los 5 años.

A pesar de estas contribuciones a su favor, la estimación predictiva de la respuesta inflamatoria en el pronóstico tiene aún un valor muy limitado.

Afectación ganglionar/Infiltración de la pared.

Existe una clara correlación entre la afectación linfática y la supervivencia a 5 años, que se sitúa en torno al 84% cuando no existen ganglios afectados y en el 32% para los pacientes que sí la presentan (172).

WOLLMARK N, FISHER B y, WIEAN HS en 1986 (109), realizaron un estudio prospectivo sobre 844 enfermos seguidos un promedio de 41 meses, valorando la clasificación de Dukes en lo concerniente al estudio C (afectación o no ganglionar). Clasificaron los enfermos en tres grupos según que el número de ganglios fuera menor o igual a 4N+, entre 4 y 9 N+ o, mayor a 9% respectivamente.

FACTORES PRONOSTICOS

Las interesantes conclusiones a las que llegaron y sus implicaciones pronósticas las exponemos a continuación.

- 1). La distancia de N+ al tumor primitivo (más o menos de 2 cms) no tiene valor pronóstico.
- 2). Tampoco tiene valor subdividir entre 5 a 9 N+ y más de 9N+.
- 3). Poseen valor predictivo pronóstico, el grado de infiltración de la pared y la afectación ganglionar:
 - a). Cuando estaban combinados la infiltración de la pared en todo su espesor y había N+ (estadio Dukes-C2), tenían peor pronóstico los casos con número de ganglios afectados superior a 4.
 - b). Cuando el grado de infiltración no rebasaba la muscular propia, el porvenir de los enfermos era el mismo tanto si había NO como si había N+ y el número de ganglios positivos no llegaba a cinco.
 - c). Si el tumor alcanza a la serosa, aunque hubiera NO, las probabilidades de morir era 2.5 veces superior a la de los dos anteriores supuestos ($P=0,0002$).

MINSKI et al (173) en su estudio retrospectivo sobre 294 pacientes con cáncer de colon, concluyeron que los predictores más eficaces para la supervivencia y recaída eran la invasión del tumor más allá de la pared intestinal y la existencia de ganglios linfáticos positivos.

La siguiente tabla expone de una manera compendiada los factores que han mostrado alguna influencia pronóstica en el Carcinoma colorrectal

TABLA 5.2

Factores que afectan negativamente al pronóstico
del Carcinoma Colorrectal

FACTORES EPIDEMIOLOGICOS

- * Edad < 20 años
- * Sexo varón / Raza negra (?)

FACTORES CLÍNICOS

- * Presentación aguda
- * Retraso diagnóstico
- * Obstrucción intestinal (Son habitualmente formas infiltrantes evolucionadas)
- * Perforación intestinal (Siembra tumoral a peritoneo)
- * Transfusión sanguínea (?)
- * Metástasis a distancia

FACTORES ANATOMO-PATOLOGICOS

- * Tipo histológico: Adenocarcinoma mucoso (Células en "anillo de sello" y mucóide)
 - * Grado histológico indiferenciado
 - * Pobre respuesta inflamatoria
 - * Afectación linfoglandular
 - * Infiltración tumoral profunda de la de la pared intestinal
-

FACTORES PRONOSTICOS

De lo expuesto hasta ahora pueda concluirse que los cuatro factores con una influencia más decisiva en el pronóstico son:

- Grado de infiltración tumoral en la pared del intestino.
- Presencia de ganglios linfáticos positivos.
- Número de N+ (≤ 4 o > 4)
- Existencia de metastasis a distancia.

La combinación de todos ellos, es lo que ha ofrecido hasta ahora un mayor valor predictivo de cara a establecer el pronóstico de los tumores colorrectales.

TRATAMIENTOS QUIRURGICOS

INDICE

INTRODUCCION

TIPOS DE INTERVENCION QUIRURGICA

Colon

- a) Carcinoma de colon derecho
- b) Carcinoma de colon transverso y ángulo esplénico
- c) Carcinoma de colon izquierdo y sigma

Recto

- a) Tumores rectales del tercio superior: Resección Anterior.
- b) Tumores rectales del tercio medio: Resección abdomino-transanal.
- c) Tumores anorrectales: Amputación abdominoperineal

CONDICIONANTES DE LA TECNICA QUIRURGICA

TRATAMIENTOS QUIRURGICOS

INTRODUCCION

Durante los últimos años la cirugía del cáncer colorrectal ha experimentado notables avances. A ello han contribuido numerosos factores; desde el empleo de nuevos procedimientos de diagnóstico que han permitido detectar el cáncer en estadios más precoces, hasta el mejor conocimiento de las vías de diseminación tumoral o el empleo más racional y depurado de las técnicas quirúrgicas. Sin embargo, ni el desarrollo de procedimientos quirúrgicos basados en criterios oncológicos más estrictos, ni el incremento en el número de resecciones potencialmente curativas han conseguido una mejoría sustancial en la cifra de supervivencia global a cinco años que sigue oscilando, según las series, entre el 44% y el 50% (174) (175).

Previo a la intervención quirúrgica es prioritario conocer la presencia o no de diseminación tumoral y su extensión. La invasión regional puede ser conocida por medios diagnósticos preoperatorios, pero su verdadera magnitud no se conoce sino a través de la observación directa del campo tumoral por medio de la laparotomía.

Las metástasis (hepáticas, pulmonares, óseas) deben ser descartadas con los métodos de diagnóstico complementarios (ultrasonografía, tac, gammagrafía, etc). Sin embargo y, particularmente las hepáticas, pueden pasar inadvertidas, incluso tras palpación en la mesa operatoria. FINLAY (176) sostiene, en este sentido, que alrededor del 30% de los enfermos sometidos a laparotomía por carcinoma de colon o recto son portadores de metástasis hepáticas ocultas.

Este gran caballo de batalla de la cirugía hepatocolorrectal ha llevado a algunos autores (177) (178) a la práctica, casi de modo sistemático, de la ecografía preoperatoria. En la experiencia de BOLDWIN (179) este procedimiento mostró, comparado con la ultrasonografía y la TC preoperatoria o la propia palpación directa del hígado unos resultados significativamente mejores. Además de sugerir la naturaleza histológica de la tumoración hepática, que debe ser confirmada mediante biopsia, la ultrasonografía proporciona una valiosa información acerca de su situación y relaciones vasculares en vistas a realizar su resección en el mismo acto operatorio.(180)

TIPOS DE INTERVENCION QUIRURGICA

Siempre que sea posible la cirugía debe buscar la potencial radicalidad de la intervención para conseguir una erradicación oncológica. El moderno concepto de la cirugía exige que la intervención curativa cumpla con los siguientes imperativos (181) (Fig. 7.1):

- . Extirpar el tumor y tejidos peritumorales invadidos con los preceptivos márgenes de seguridad
- . Eliminar la vía primaria de diseminación linfática.
- . Realizar un abordaje del aporte vascular lo más próximo a su origen.
- . Lograr un control temprano de la circulación venosa regional para evitar que se produzcan embolias de células tumorales al manipular el tumor.

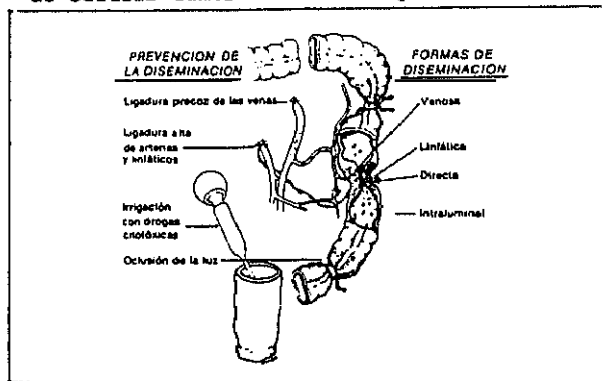


Fig. 7.1

Principios del tratamiento quirúrgico del Cáncer de colon para evitar la diseminación por las distintas vías
(COHN I, NANCE F, ref. 182)

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Aplicando estos principios a la cirugía del cáncer de colon, una buena supresión de linfáticos exige ligar los vasos lo más cerca posible de la aorta. La ligadura tan alta de los vasos sanguíneos y linfáticos, obliga a extirpar la amplia porción del colon que ha quedado privada del aporte sanguíneo. La hemicolectomía, derecha o izquierda, ampliada o no dependiendo de la localización y extensión del tumor primario constituye, en estos casos la opción quirúrgica más utilizada (182)(Fig 7.2):

a) Carcinoma de colon derecho

La hemicolectomía derecha es la modalidad quirúrgica de elección para los tumores de ciego colon ascendente o ángulo hepático. El ciego y el colon ascendente carecen de mesenterio y en los casos avanzados con afectación de toda la pared (B2) y/o de ganglios linfáticos (C1 o C2), la posibilidad de recidiva es alta, pudiendo beneficiarse de una radioterapia postoperatoria.

b) Carcinoma de colon transversal y ángulo esplénico

Si el tumor asienta en colon transversal se resecta la totalidad de este segmento, y si lo hace en el ángulo esplénico se realiza una hemicolectomía izquierda, pudiendo se efectuar una resección segmentaria si el paciente presenta un riesgo quirúrgico elevado.

c) Carcinoma de colon izquierdo y sigma

La hemicolectomía izquierdo es el procedimiento de elección. No obstante en tumores localizados en sigma puede estar más recomendado, en ocasiones, practicar una sigmectomía.

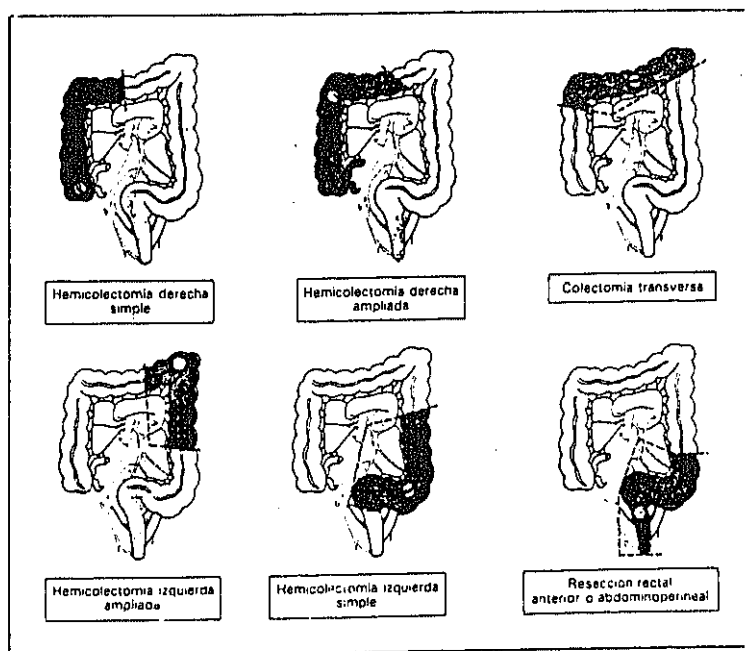


Fig. 7.2
Opciones quirúrgicas en el adenocarcinoma de colon

En el segmento rectal, al prioritario objetivo de radicalidad oncológica, debe sumarse un propósito añadido; a saber, conseguir la preservación del esfínter anal.

Desde el punto de vista histórico, es obligado traer a la memoria las primeras resecciones rectales realizadas por ZERNY en 1883 (resección perineoabdominal) y en 1885 (escisión sacra). Sin embargo, no es hasta 1908, con MILES, cuando se efectúa la primera resección abdominoperineal, siguiendo el principio de ortodoxia oncológica en cirugía (183).

Si tradicionalmente se admitían unos límites de seguridad en la resección para hacer cirugía radical de al menos 5 cms, los conocimientos actuales sobre la biología del carcinoma rectal (83) (84) han permitido restringir este límite, y si bien se requiere una exéresis visceral amplia a nivel del segmento proximal, un margen de 2'5- 3 cms, es suficiente en el distal, siempre que se pueda realizar una resección de la grasa perirrectal y una limpieza ganglionar que incluya el hilio del recto y los ganglios de la arteria mesentérica inferior.(82) (185).

En función de este criterio, de las peculiaridades anatómicas de la región rectal (Fig. 7.3) y de la localización tumoral, pueden definirse dos posibilidades quirúrgicas: las resecciones rectales que conservan el aparato esfinteriano y las amputaciones rectales que, a costa de conseguir una mayor radicalidad oncológica, sacrifican el esfínter anal y conllevan una colostomía permanente:

a) Tumores rectales del tercio superior: Resección Anterior.

En este segmento rectal quedarían incluidos todos aquellos tumores que se localizan en la porción supraampular o intraperitoneal del órgano. Así mismo, las neoplasias de la unión rectosigmoidea -localizadas a menos de 20 cms del margen anal- deben considerarse también en este capítulo, por cuanto la necesidad de reseccionar el segmento rectal distal implica la realización de la misma técnica (186).

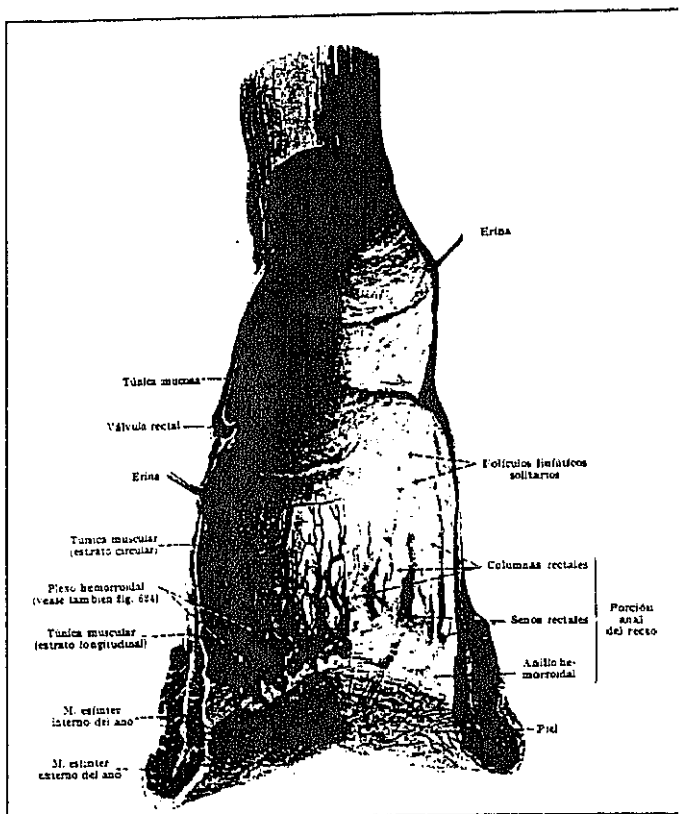


Fig. 7.3

Anatomía del Recto

(Puede observarse la pared anterior abierta con la mucosa reseçada en parte)

(SPALTEHOLZ W, ref. 207)

Por la localización alta de estos tumores es lícito conservar un segmento distal largo tras la resección del órgano desde el colon hasta unos cms por encima del anillo muscular coloanal, con lo que puede restablecerse la

TRATAMIENTO QUIRURGICO

continuidad intestinal mediante anastómosis termino-terminal y garantizar la conservación del aparato esfinteriano y la continencia fecal.

Esta técnica preconizada por DIXON, en 1948, parece hoy el procedimiento de elección en los tumores rectales del segmento proximal. Se la ha denominado resección anterior alta o baja dependiendo de que la anastómosis se localizara a nivel intra o extraperitoneal, pero como en la práctica es a veces difícil en el seguimiento postoperatorio determinar la situación de la línea de sutura, la gran mayoría de los cirujanos siguen el criterio de PICHL MAYR (187) de considerar resecciones bajas las efectuadas a menos de 10 cms del margen anal y resecciones anteriores propiamente dichas a las realizadas por encima de este límite.

La mortalidad por esta técnica está en torno al 2% teniendo habitualmente su origen en complicaciones sépticas debidas a dehiscencia de la sutura anastomótica y, la morbilidad es preferentemente producida por fugas en la anastómosis, 13'7% vs 20% para las resecciones anteriores y anteriores bajas respectivamente (188).

En ocasiones, la propia urgencia del acto quirúrgico o la precaria situación del enfermo, aconsejan efectuar una resección abdomino-rectal por técnica de HARTMANN. Consiste en la extirpación subtotal del recto con conservación y cierre del muñón rectal y realización de una colostomía. Esta modalidad, en la que no es necesario realizar el tiempo perineal, permite en un segundo momento practicar la reconstrucción del tramo intestinal permitiendo restablecer la continuidad del mismo y el cierre del estoma abdominal (189).

b) Tumores rectales del tercio medio: Resección abdomino-transanal.

Por definición quedan comprendidos en esta región los tumores que se localizan en la porción extraperitoneal del órgano, en un segmento de ampolla rectal entre 5 y 9 cms desde el margen ano-cutáneo.

Aunque la continencia anal depende de la integridad del aparato esfinteriano: músculos (elevadores, esfínter liso y estriado) de su inervación (plexo pudendo) y de las áreas reflexógenas (mucosa anal y ampolla rectal), es posible prescindir, si no hay más remedio, de algunos de estos elementos siempre y cuando se dejen indemnes completamente las fibras del esfínter estriado (187).

Las resecciones abdomino-transanales o resecciones de "Pull-through", de las que fueron pioneros BABCOCK y BACON, son resecciones rectales completas con límite distal en el mismo canal anal, aunque respetando el aparato esfinteriano (190) (191) (192) (193) y con restablecimiento de la continuidad mediante anastómosis colo-anal.

Aunque las primeras resecciones siguiendo estos principios eran muy traumáticas y dejaban importantes secuelas funcionales, las innovaciones técnicas incorporadas por PARKS, TURBULL Y GOLLIGHER la han convertido en la cirugía de elección de los tumores de tercio medio (194). No obstante, esta intervención debe dejar paso a otras más exeréticas, cuando el volumen o las adherencias del tumor requieran de una extensión mayor de los bordes de resección para conseguir una cirugía curativa.

c) Tumores anorrectales: Amputación abdominoperineal

Después que LOCKARDT-MUMMERY realizara en 1905 la primera resección perineal, MILES tres años más tarde propuso asociar a la misma una exéresis del recto proximal (183), sentando las bases de la técnica que lleva su nom-

bre y que está indicada en los tumores del tercio distal de recto, es decir en los 5 últimos cms, cuando se preten de realizar una cirugía curativa.

Esta operación, que consiste en la extirpación total del recto y sigma, la grasa perirrectal, el tejido linfvascular, los músculos perineales, la piel perianal y con lleva la realización de una colostomía definitiva (195) ha sido una de las más empleadas en el cáncer de recto, si bien hoy en día ha cedido terreno a técnicas más conservadoras que preservan la función del esfínter anal y, por consiguiente, la continencia fecal.

Sirva de ejemplo el aumento que ha experimentado el uso de las intervenciones de resección anterior, que han pasado del 24% hace diez años, al 47% en 1988 (196), realizándose en el 92% de los tumores situados en el tercio superior, en el 63% en los del tercio medio y en el 19% en los del tercio inferior (197); cifras que muestran un aumento de casi el doble de operaciones realizadas con anterioridad sin prácticamente haber aumentado la incidencia de complicaciones pudiendo afirmarse que en la actualidad puede conseguirse la conservación de esfínteres en más de 75% de todas las intervenciones del recto (198) (199).

Además de las técnicas citadas existen otras, que aunque menos extendidas, pueden ser empleadas para dar solución a casos muy seleccionados. Entre ellas:

- Resección abdomino-sacral: Preconizada por LOCALIO (194) para tratar tumores situados entre 5'5 y 10 cms, se basa en realizar un doble abordaje abdominal y posterior.

- Vía posterior para-sacral: Introducida a finales del siglo pasado por KRASKE, fue modificada posteriormente por MASON dividiendo el sistema esfinteriano para alcanzar la luz rectal y realizar en un segundo tiempo una reconstrucción anatómica de los músculos anales (200).

- Anastómosis per-anal (201): Consistente en realizar una anastómosis del sigmoide a la línea pectínea a través del canal anal.

CONDICIONANTES DE LA TECNICA QUIRURGICA

Tradicionalmente el abordaje quirúrgico de los tumores colorrectales se hacía reseando la masa tumoral en primer lugar y aislando posteriormente el pedículo linfo-vascular. No fue hasta 1952 con BARNES (202) cuando se preconizó la ligadura inicial del pedículo linfo-vascular y la no manipulación del tumor a fin de no producir diseminación de células tumorales a los sistemas de drenaje vascular y linfático.

Esta idea recogida y desarrollada más tarde por TURNBULL (101), pronto dio sus éxitos y se logró mejorar la supervivencia a 5 años del 52 al 68%. Tras algunos años de controversia, en los que se dividieron defensores y detractores de la técnica, apareció en 1988, un estudio randomizado efectuado por WIGGER (203) en el que comparando ambos procedimientos quirúrgicos, llegó a dos importantes conclusiones:

- Aunque las complicaciones per y postoperatorias fueron similares en ambos grupos, la supervivencia a los cinco años, aún sin conseguir las cifras de TURNBULL, era mayor en los enfermos en los que se había realizado en primer lugar la ligadura del pedículo vascular.

- En aquellos pacientes en los que se había procedido a la ligadura precoz del pedículo, el número de metástasis hepáticas era menor y aparecían más tardíamente.

Estos hechos pusieron nuevamente de manifiesto la importancia de la circulación portal en la diseminación tumoral (204) y la posibilidad de embolización durante el acto quirúrgico (205), por lo que una actuación en este sentido podría ser coadyuvante en la prevención de las metástasis hepáticas.

En este mismo capítulo es importante tener en cuenta que las ligaduras vasculares deben ser realizadas en primer lugar sobre las arterias y acto seguido en las venas, puesto que si se invierte el orden la ingurgitación que se produce al quedar dificultado el drenaje venoso favorecería un incremento en el retorno linfático con aumento del riesgo de diseminación por esta vía (206).

En el colon derecho la diseminación de la arteria mesentérica superior desde el páncreas hasta la ileo-cólica permite ligar desde su origen todas las ramas derechas de esta arteria, así como sus venas. En el colon izquierdo y en el recto, la ligadura de la arteria mesentérica inferior se efectuará en su origen aórtico antes de la salida de la cólica izquierda, lo que permite extirpar los ganglios anteriores a este nivel. La vena mesentérica inferior deberá aislarse en un recorrido próximo a la cuarta porción duodenal cerca del borde inferior pancreático (197).

***METASTASIS
HEPATICAS***

INDICE

PROCESO DE METASTATIZACION HEPATICA

- Factores anatómicos
- Propiedades de la célula tumoral
- Interacciones celulares específicas. Predilección por el órgano de asiento.
- Modulación hepática del crecimiento. Mecanismos hepáticos de defensa antitumoral

ESTADIAJE DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL

PREVENCION DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL

METASTASIS HEPATICAS

PROCESO DE METASTATIZACION HEPATICA

La capacidad de las células malignas para diseminarse hacia órganos distantes y producir lesiones metastásicas, es a ciencia cierta el aspecto más enigmático y amenazador de la biología del cáncer.

A pesar de las notables investigaciones en este campo, todavía no se conoce el porqué de la metástasis tumoral, su comportamiento o las leyes que rigen su desarrollo. No obstante están empezando a emerger las diferencias entre las líneas celulares metastásicas y no metastásicas y ello ha redundado en un mayor conocimiento del proceso neoplásico.

La formación de metástasis hepáticas es un complejo proceso secuencial en el que están involucrados multitud de factores, fundamentalmente hay que distinguir los siguientes (208):

- Factores anatómicos.
- Propiedades de la célula tumoral ("semilla").
- Interacciones celulares específicas.
- Modulación hepática del crecimiento tumoral. Mecanismos hepáticos de defensa antitumoral.

Factores Anatómicos

La localización inicial de la mayoría de las metástasis, al menos de los cánceres con moderado potencial metastásico, parece estar determinada por la anatomía regional (209).

Las células cancerosas frecuentemente viajan desde la lesión primaria hacia los ganglios regionales y desde éstos hacia las venas a través de las comunicaciones linfaticovenosas. En el caso del carcinoma colorrectal, la vía elegida prioritariamente para la diseminación a distancia pasa por los ganglios pericólicos, cólicos y eventualmente los principales alcanzando el hígado a través del sistema venoso portal. El parénquima hepático se convierte así en el primer lugar de residencia de la célula tumoral metastásica, pero no en el único, ya que desde aquí puede alcanzar el lecho pulmonar a través de la cava inferior, ventrículo derecho y arteria pulmonar.

Aunque los factores anatómicos y hemodinámicos permiten interpretar algunos de los patrones clásicos de metástasis, no siempre dan una explicación plausible y es necesario recurrir a una valoración conjunta del resto de factores.

Propiedades de la célula tumoral

De los millones de células cancerígenas que escapan del tumor primario, tan sólo el 1% es capaz de sobrevivir para llegar a ser metástasis viable. El resto muere antes de alcanzar su objetivo (210). El tumor primario tiene, por lo tanto, que llegar a una población celular crítica y/o a una tasa de crecimiento eficaz para poder lanzar suficientes células dentro del sistema circulatorio y colonizar los órganos diana.

La alta tasa de muerte celular en la circulación se ha sugerido que se debe a la acción de fuerzas mecánicas, pérdida de sustratos o la propia destrucción por mecanismos de defensa del organismo. Las pocas células que eventualmente sobreviven, podrían representar o bien una fracción aleatoria de la población global o una subpoblación especializada de las mismas. Muchos datos experimentales abogan por esta última hipótesis destacando las propiedades intrínsecas de la célula tumoral como factor primordial de la capacidad metastásica (211)(212). Sin embargo en algunos sistemas tumorales no se ha demostrado hasta el momento la existencia de subpoblaciones celulares tumorales (213), por lo que el criterio de selección aleatorio tampoco puede ser excluido (214).

Interacciones celulares específicas. Predilección por el órgano de asiento.

La colonización selectiva de determinados órganos en ciertos tipos de cáncer es un hecho admitido desde hace tiempo y algunas teorías más o menos plausibles se han propuesto para su explicación: por ejemplo la hipótesis de "la semilla y el terreno" (215), "la teoría mecanicista" (209) y "la teoría de interacción celular específica" (216).

WEISS (217), en 1975, sugirió que los fenómenos de preferencia de órgano se debían a la propia habilidad de la célula tumoral para discriminar entre varios territorios vasculares durante su viaje circulatorio.

DINGEMANS et al (218) realizaron un análisis ultraestructural detallado del modo de invasión por células tumorales del hígado de ratón. En su estudio pudieron observar como la célula metastásica, tras atravesar el endotelio vascular, entraba gradualmente en contacto con los hepatocitos vecinos llegando incluso a invaginarlos aunque sin hacerlos completamente intracelulares.

El estudio de las interacciones entre la célula tumoral y el hepatocito (219) han permitido determinar una serie de moléculas expuestas sobre la superficie de la célula hepática, que actuarían como receptores específicos y facilitarían la adhesión de la célula metastásica. Entre ellas destacan, por su papel altamente selectivo, las proteínas de unión hepática tipo lectin-like con especificidad para residuos D-galactosil y N-acetil-galactosamina (220).

De este y otros estudios (221) parece desprenderse el papel crucial que el reconocimiento de células tumorales, vía receptores específico de órgano, podría tener en el organotropismo de ciertos cánceres.

Esta adhesividad celular demostrada en los hepatocitos pudiera no ser específica de este tipo celular, dado que parece haber evidencias de que tanto las células endoteliales hepáticas como las células de kupffer también poseen receptores "lectin-like" (222).

Modulación hepática del crecimiento tumoral. Mecanismos hepáticos de defensa antitumoral

El hecho de que las células cancerosas lleguen a un órgano no determina necesariamente que aparezcan metástasis. El microambiente podría tener efectos moduladores inhibidores o estimuladores de la proliferación celular, lo mismo que determinadas moléculas del hepatocito. Es el caso del receptor sialoglicoproteico que parece tener propiedades mitogénicas, pudiendo jugar un papel no sólo en la captación de células cancerosas sino también en la estimulación de su crecimiento (223).

Paralelos a esta función moduladora del crecimiento tumoral, existen una serie de mecanismos de defensa que el hígado pone en juego para intentar destruir la célula tumoral.

Estos mecanismo, que aún son mal conocidos, podrían involucrar diferentes tipos celulares, desde las células de Kupffer, que tienen una función depuradora inespecífica, hasta las natural killer (NK) (224). Todo este arsenal celular debería ser potencialmente capaz de destruir las células tumorales, sin embargo las metástasis son un hecho patente y su explicación debe pasar por comprender los factores de interacción célula-órgano, las propiedades intrínsecas de la célula tumoral y la capacidad de respuesta del órgano huésped.

ESTADIAJE DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL

A pesar de los más de 25 años de intensas investigaciones clínicas en el campo de la historia natural y el tratamiento de las metástasis hepáticas, todavía no existe un sistema universalmente aceptado de estadiaje que permita estandarizar los criterios para la selección de pacientes, definir el significado objetivo de la magnitud de expansión metastásica y analizar consecuente y comparativamente los resultados terapéuticos obtenidos.

Han sido numerosos los intentos para establecer una clasificación uniforme de las metástasis hepáticas. Uno de los primeros intentos lo protagonizó PETTAVEL cuando, en 1967 (239), propuso la clasificación "Lausanne" creando cuatro estadios de acuerdo al tamaño de la metástasis, la función del hígado y la presencia de hepatomegalia. Esta clasificación fue posteriormente revisada en 1976 y de nuevo reevaluada en 1983-84 (240). La clasificación final está basada en el porcentaje de reemplazamiento hepático por la metástasis (PHR) y dos factores de estratificación, (F): Test anormales de función hepática y (S): Presencia de síntomas (Tabla 6.1)

TABLA 6.1

Clasificación "Lausanne" (1984)	
ESTADIO I	PHR < 25% con estratificación F, S, FS
ESTADIO II	PHR 25% - 75% con estratificación F, S, FS
ESTADIO III	PHR > 75% (Todos los pacientes FS)

PHR: Porcentaje de reemplazamiento hepático.
F: Test de función hepática anormal.
S: Síntomas.

En 1982, GENNARI (241), ideó un nuevo sistema clasificatorio tomando en consideración sólo factores pronósticos con relevancia clínica y estableciendo una serie de etapas dependiendo de la extensión de la afectación hepática (Tabla 6.2). Dos años más tarde propuso una modificación a su sistema de estadiaje suprimiendo algunos factores y dotándolo con ello de mayor sencillez (242) (Tabla 6.3 y 6.4).

TABLA 6.2

Clasificación de GENNARI (1982)	
H	Metástasis hepática sincrónica
rH	Metástasis hepática metacrónica
(r)H1	Hígado afectado < 25%
(r)H2	Hígado afectado del 25% - 50%
(r)H3	Hígado afectado > 50%
s	Metástasis solitaria
m	Múltiples metástasis unilateral
b	Metástasis bilateral
i	Infiltración de estructuras u órganos contiguos
F	Deterioro de la función hepática
c	Presencia de cirrosis

METASTASIS HEPATICAS

TABLA 6.3

Clasificación de GENNARI (1984)	
H1	Hígado afectado < 25%
H2	Hígado afectado del 25% - 50%
H3	Hígado afectado > 50%
s	Metástasis solitaria
m	Múltiples metástasis en un lóbulo
b	Metástasis bilateral
i	Infiltración de estructuras u órganos adyacentes
F	Deterioro de la función hepática

TABLA 6.4

Sistema de Estadiaje de GENNARI para las metástasis hepática de Carcinoma colorrectal		
ESTADIO I	H1s	
ESTADIO II	H1m,b	H2s
ESTADIO III	H2m,b	H3s,m,b
ESTADIO IV	A) Enfermedad extrahepática intraabdominal "mínima" (detectada sólo por laparotomía)	
	B) Enfermedad extrahepática	

Tanto la clasificación de PETTAVEL como la de GENNARI, coinciden en utilizar como elemento discriminatorio el grado de remplazamiento hepático por el tumor (PHR), un factor esencial para planear la necesidad de tratamiento quirúrgico y en su caso el abordaje más conveniente.

En la mayoría de las series que han evaluado factores pronósticos por análisis multivariante, el PHR se ha confirmado como el determinante más significativo de la supervivencia (243) (244) (245):

En la serie de FORTNER (245) el nivel de significación alcanzó una magnitud $p = 10^{-6}$. Con un tamaño muestral de $n = 117$ dividió sus enfermos en tres grupos:

I: PHR <50%

II: PHR 55%-80%

III: PHR >80%

BENCHMARK (246) siguiendo un criterio parecido consideró también tres grupos:

I: PHR <20%,

II: PHR 20%-70% y

III: PHR >70%.

GENNARI (241) y PETRELLI (247), por su parte estratificaron sus enfermos en:

I: PHR <25%; II

II: PHR 25-50%

III: PHR >50%.

METASTASIS HEPATICAS

WANEBO (248) en su serie de 135 enfermos con metástasis de hígado no resecaadas, demostró claramente que no existían diferencias significativas entre los grupos de PHR: 25-50% y PHR: 51-75% en cuanto a media de supervivencia, por lo que propuso que los estadios deberían ser:

I: PHR <25%

II: PHR 25-75%

III: PHR >75%.

Este criterio es el que ha sido adoptado, en la actualidad, por la mayoría de los autores (240) (244) (248) (249) (250).

Otros factores pronósticos menos frecuentemente usados en los sistemas de clasificación han sido el número y tamaño de las metástasis, presencia de hepatomegalia, de enfermedad extrahepática, síntomas, etc. (Tabla 6.5). Sorprendentemente la cirugía (=resecabilidad) no ha sido incluida en la mayoría de las series a pesar de ser ésta el único tratamiento disponible para las metástasis hepáticas que tiene posibilidad potencial de curar al enfermo.

TABLA 6.5

Factores pronósticos considerados en los sistemas de clasificación
para metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal

	PETTAVEL et al (240)	GENNARI et al (241)	ALBERSHÖJ et al (244)	DAHL et al (251)	STELHIN et al (252)	BENGTSSON et al (250)	MOO et al (253)	EL-DOMEIRI AND MOJIB et al (254)	GRACE et al (255)	FORTNER et al (256) (*)	FORTNER et al (245) (**)	PETRELLI et al (247)	VAN DE VELDE et al (249)
<u>FACTORES PRONOSTICOS</u>													
Reemplazamiento hepático por el tumor	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Número de metástasis	*						*						
Tamaño de las metástasis/ Hepatomegalia									*				
Distribución de las metástasis dentro del hígado	*						*	*	*				
Resecabilidad										*			*
Alteración bioquímica de la función hepática	*	*						*	*		*		
Enfermedad extrahepática								*		*	*	*	*
Estado de presentación												*	
Síntomas	*								*				*

(*) : Serie quirúrgica (n= 65)

(**) : Serie quimioterápica (n= 117)

(Tomado de VAN DE VELDE C, et al)

El Sistema de Estadíaje Internacional, propuesto simultáneamente en Heidelberg y Houston en 1984 (258), si toma en consideración este factor pronóstico incluyendo en su estadio 0 las metástasis reseçadas curativamente. Los siguientes estadios (I al III), se estructuran en función del grado de reemplazamiento hepático, la concurrencia de enfermedad extrahepática y la presencia o ausencia de síntomas atribuibles a la metástasis hepática (Tabla 6.6) siguiendo un esquema similar al propuesto en 1967 y 1984 por PETTAVEL (239) (240) (Tabla 6.1).

TABLA 6.6

Propuesta de Sistema de Estadíaje Internacional
para metástasis de hígado.

ESTADIO 0	Metástasis reseçadas curativamente
ESTADIO I	P1 (PHR < 25%), no E, no S
ESTADIO II	P2 (PHR 25% - 75%), no E, no S
ESTADIO III	P3 (PHR > 75%), no E, no S o cualquier P con E y/o S

De este recorrido por las principales clasificaciones, pueden desprenderse dos conclusiones importantes:

La primera, la necesidad de establecer una clasificación universal de las metástasis hepáticas del cáncer co- lorrectal que permita homogeneizar los grupos de estudio.

La segunda, y subsidiaria de la anterior, es fijar unos criterios estandarizados de selección y seguimiento de pacientes que legitimen los resultados y permita la comparación y homologación de los mismos entre las distin tas series.

PREVENCION DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL

La metástasis de hígado está presente en el diagnóstico inicial del cáncer de intestino grueso en el 25% al 30% de los pacientes (225). Estas alarmantes cifras lo son aún más si consideramos que después de una cirugía potencialmente curativa del tumor primario, el hígado vuelve a ser el órgano elegido para la metástasis en el 40% al 50% de los casos (226). Como es obvio el porvenir de estos enfermos es paupérrimo, cifrándose su esperanza de vida en 6 a 9 meses (225) (227).

Para mejorar estas cifras de supervivencia se han propuesto mejoras en las técnicas quirúrgicas y en los tratamientos alternativos, fundamentalmente quimioterápicos.

En el terreno de la cirugía la técnica del aislamiento del tumor primario ha llevado a una reducción significativa de la incidencia de metástasis hepática a dos años y a un incremento en la supervivencia a 5 años (228).

WIGGERS et al (229) analizando los resultados de esta técnica de no manipulación en un estudio aleatorio prospectivo con 231 pacientes obtuvieron una significativa mejoría no sólo en el número de metástasis aparecido, sino en el tiempo medio de aparición de la metástasis que pasó de 6 meses (rango 8-15) en el grupo con cirugía convencional, a 15 meses (rango 6-28) en el grupo de estudio.

El otro gran caballo de batalla para la prevención de las metástasis de hígado es la quimioterapia. Desde que se demostró el valor limitado de la quimioterapia sistémica en el cáncer de intestino grueso, numerosos estudios (230) (231) (232) (233), han ensayado su empleo selectivo mediante infusión en la vena porta o en la arteria hepática de productos citotóxicos.

El principal objetivo de la quimioterapia por infusión directa en los aportes vasculares del hígado, es con seguir eliminar las micrometástasis que no pueden ser abordadas quirúrgicamente (234) (235) y sus principales armas hoy en día parecen ser las pirimidinas fluoradas, en tratamiento solo o combinado, (sobre todo el 5-FU).

Está generalmente aceptado que la quimioterapia debe comenzar tan pronto como sea posible tras la operación (235). En esta línea, MORALES et al (236) abogan por una inyección intraportal del agente citotóxico durante el ac to quirúrgico en un intento de eliminar de modo profiláctico el mayor número de células tumorales circulantes.

En 1979, TAYLOR (237) realizó un estudio randomizado analizando los efectos de la perfusión hepática con drogas citotóxicas en las metástasis del cáncer colorrectal. Después de un seguimiento medio de 26-28 meses concluyó que los pacientes sometidos a esta terapia adyuvante tenían una supervivencia global mejorada, aunque una vez ana lizada por estadios se demostró que solo era significativa en el estadio B deukes.

En 1981, el Grupo Suizo para la Investigación Clínica del Cáncer (SAKK) (238), revalidó en un estudio multicéntrico los resultados de TAYLOR y confirmó el efecto be neficioso de la combinación de 5-FU (500 mgrs/m²/día, en infusión continua durante los primeros 7 días postoperatorios) y Mitomicina C (10 mgrs/m²) infusión cada 2 horas durante las primeras 24 horas postoperatorio) en perfusión portal. Los efectos colaterales sistémicos fueron mínimos, y la morbilidad quirúrgica y estancia postoperatoria no aumentaron significativamente por el tratamiento quimioterápico.

No obstante y, a pesar de estos resultados prometedor, se necesitan estudios prospectivos a más largo plazo para obtener conclusiones definitivas que nos acerquen, cada vez más, al conocimiento de la historia natural de la metástasis hepática y, con ello, a su prevención.

***MARCADORES
TUMORALES***

INDICE

I. CONCEPTO ACTUAL DE MARCADOR TUMORAL

INTRODUCCION

ESTRUCTURAS CELULARES Y SU COMPORTAMIENTO COMO MARCADOR TUMORAL

1. NUCLEO CELULAR

- a.- Oncogenes
- b.- Antioncogenes
- c.- Genes que afectan indirectamente la
carcinogénesis

Caracterización de los Acidos Nucleicos

2. CITOESQUELETO

3. MEMBRANA CELULAR

- a.- Alteraciones de la glucosilación
- b.- Proteínas glucosil-fosfatidil-inositol
- c.- Lactosaminoglicanos

4. MATRIZ EXTRACELULAR

MECANISMOS DE TRASDUCCION DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO

ANTIGENOS ASOCIADOS A TUMORES

II. CLASIFICACION DE LOS MARCADORES TUMORALES

III. MARCADORES TUMORALES SELECCIONADOS EN NUESTRO ESTUDIO

- Antígeno Carcinoembrionario (CEA)
- Alfa-Feto Proteína (AFP)
- Antígeno asociado a Cáncer Gastrointestinal (CA19.9)
- Fosfatasa Alcalina (FA)
- Láctico Deshidrogenasa (LDH)
- Fosfo-Hexosa Isomerasa (PHI)
- Gamma-Glutamil Transpeptidasa (GGT)

MARCADORES TUMORALES

I. CONCEPTO ACTUAL DE MARCADOR TUMORAL

INTRODUCCION

En los últimos años el concepto de marcador tumoral ha experimentado una sensible variación a raíz de los progresos acontecidos en Ciencias Básicas como son la Biología Celular y Molecular, Bioquímica o la propia Inmunología. Es por ello, que en el momento actual y bajo este epígrafe se incluyen no sólo los productos de secreción tumoral, sino además, todas las estructuras modificadas de la célula cancerosa, así como las fases evolutivas que ésta experimenta hasta su eventual metástasis (259).

Son esos mismos avances a los que antes nos referíamos, los que nos han permitido comenzar a conocer las funciones biológicas de algunos de los marcadores tumorales y su específica relación con los mecanismos que controlan el crecimiento, la diferenciación o la invasión neoplásica.

En la actualidad toda aproximación al concepto de marcadores tumorales debe basarse en una comprensión de la morfología y fisiopatología neoplásica, por lo que siguiendo a RUIBAL abordamos su estudio analizando cada una de las estructuras celulares y su comportamiento como mar cador tumoral.

ESTRUCTURAS CELULARES Y SU COMPORTAMIENTO COMO MARCADOR TUMORAL

1.- NUCLEO CELULAR

El núcleo celular interviene de una manera particularmente activa en la génesis tumoral. La aplicación de técnicas sofisticadas al estudio de la genética y su vinculación al proceso neoplásico ha permitido identificar algunos genes que según criterio de ANDERSON y SPANDIDOS (260) pueden tipificarse en 3 grupos:

- a.- Oncogenes.
 - b.- Antioncogenes (genes tumor-supresores, ortogenes, plátogenes o genes oncosupresores).
 - c.- Genes que afectan indirectamente la carcinogénesis.
- a.- Oncogenes.

Por definición un oncogen es una secuencia de DNA que por sí sola es capaz de inducir la transformación neoplásica. Guarda una correlación estrecha con los protooncogenes que a su vez son fragmentos del DNA que en condiciones normales controlan el nacimiento y maduración celular.

En el momento actual se conocen algunos mecanismos que inducen su activación (deleciones, traslocaciones, mutaciones puntuales...) y se sabe que, si bien en algunos casos un oncogen se correlaciona con las características de un tumor (N-myc y neuroblastoma, c-myc y carcinoma microcítico de pulmón), lo más frecuente es que sean varios los que definan las propiedades de determinadas neoformaciones (261). Por eso su estudio goza de un extraordinario interés, no sólo desde un punto de vista fisiopatológico, sino también como parámetro histológico y de clasificación pronóstica (Tabla 8.1).

TABLA 8.1

Incidencia de determinados oncogenes en ciertas propiedades de diversos tumores		
ONCOGEN	TUMOR	REPERCUSIONES
N-myc	Neuroblastoma.	Pronóstico y caracteres
c-myc	Microcítico de pulmón	Subtipos y proliferación
Familia Ras	Queratinizantes y células grandes no queratinizantes uterinos	Pronóstico
fms	Adenocarcinomas de ovario	Correlación con FIGO, grado histológico, agresividad, comportamiento, control auto crino y paracrina.
sis	Mullerianos de ovario	Subtipos y caracteres.
erbB, neu, ros, fms	Adenocarcinomas de ovario	Proliferación celular
H-ras	Mama	Independencia hormonal, progresión, pronóstico, inducción química, producción autocrina
c-myc	Mama	Correlación con edad, grado histológico, pronóstico y tumorigénesis
C-erbB2	Mama	Supervivencia, recidiva y metástasis
genes FGF	Mama	Recidiva y metástasis
c-erb A	Carcinoma hepatocelular	Génesis
Ha-ras, raf, mos, src	Gástrico Páncreas	Génesis
ras	Colon-recto	Estadios iniciales
myc	Colon-recto	Proliferación
fos	Colon-recto	Diferenciación
ras	Colangiocarcinoma	Génesis, no con la agresividad

b.- Antioncogenes

Su descubrimiento ha venido precedido y jalonado por una serie de importantes hallazgos (262), entre ellos:

- a) Existencia de genes recesivos que predisponen al cáncer.
- b) Factores proteicos inhibidores tumorales.
- c) Supresión del fenotipo canceroso mediante la hibridación celular.
- d) Reversión fenotípica por la presencia de un oncogen activado.
- e) Inhibición del crecimiento tumoral mediante la transfección de DNA procedente de células normales

El estudio de estos genes supondrá un importante avance que permitirá conocer los intrincados mecanismos del crecimiento y diferenciación celular (263) (264).

c.- Genes que afectan indirectamente la carcinogénesis

Son múltiples los hallazgos citogenéticos que ocupan un papel relevante en la generación de nuevos tumores. Sirva como paradigma las rupturas yuxtacentrómericas en los cromosomas 5, 7, 8, 13, 17 y 18 relacionados con el carcinoma de colon, o la delección del brazo corto del carcinoma 11 en el cáncer de ovario, que se relaciona con el Ha-ras, IGF-II y otros antígenos de superficie.

Caracterización de los Ácidos Nucleicos.

DNA

De su estudio puede inferirse una importante conclusión: el grado de aneuploidía se relaciona con peor pronóstico, menor intervalo libre y mayor tendencia a las recidivas y mortalidad de los tumores.

En concreto, en los pólipos colorrectales el porcentaje de aneuploidía se correlaciona con el tamaño y grado de displasia y en los tumores de esta misma localización está asociado a la indiferenciación y diseminación a serosos y ganglios, siendo un parámetro pronóstico independiente para predecir recidiva y mortalidad (265).

RNA

Su interés radica en conocer el dintel crítico o acúmulo intracelular que experimenta antes de entrar la célula en fase S o de síntesis. Este dintel se anula ante situaciones de crecimiento alterado y está en relación directa con la regulación del ciclo celular.

En carcinomas no microcíticos de pulmón el RNA ha sido de notable utilidad, dado que se correlaciona con los estadios avanzados y una mayor capacidad de invasión linfática y recidiva. (266)

2. CITOESQUELETO.

Bajo esta denominación se incluyen cuatro elementos celulares: (267)

- a) Microtúbulos.
- b) Microfilamentos.
- c) Filamentos intermedios:
 - queratinas ácidas.
 - queratinas básicas.
 - vimentina, desmina, proteína ácida glial fibrilar.
 - neurofilamentos.
 - láminas A, B y C.
- d) Retículo microtubular.

Esta estructura está interrelacionada directamente con la matriz extracelular y las células vecinas y participa en el control del crecimiento y diferenciación celular. Es precisamente esta última función biológica la que explica por qué su alteración incide negativamente en la síntesis del DNA inducida por factores de crecimiento y por qué modificaciones ultraestructurales del citoesqueleto - merced a cambios en la organización de la actina y vimentina - juegan un papel crucial en el poder metastásico de los tumores. A ello hay que agregar el valor diagnóstico que presentan los filamentos intermedios que son utilizados por los patólogos para poder precisar el origen de determinados tumores; de este modo es posible distinguir carcinomas, tumores mesenquimales, musculares y nerviosos.

Recientemente, por último, se empiezan a conocer otras proteínas del citoesqueleto como la trombospodina y el factor de Von Villebrand, que permite distinguir lesiones premalignas de tumores, o la nebulina y titina exclusivas tan sólo en los rhabdomyosarcomas.

3. MEMBRANA CELULAR.

La membrana plasmática celular es una bicapa lipídica que actúa de barrera semipermeable y, por tanto, como una interfase indispensable para mantener la ecología celular (Fig. 8.1)

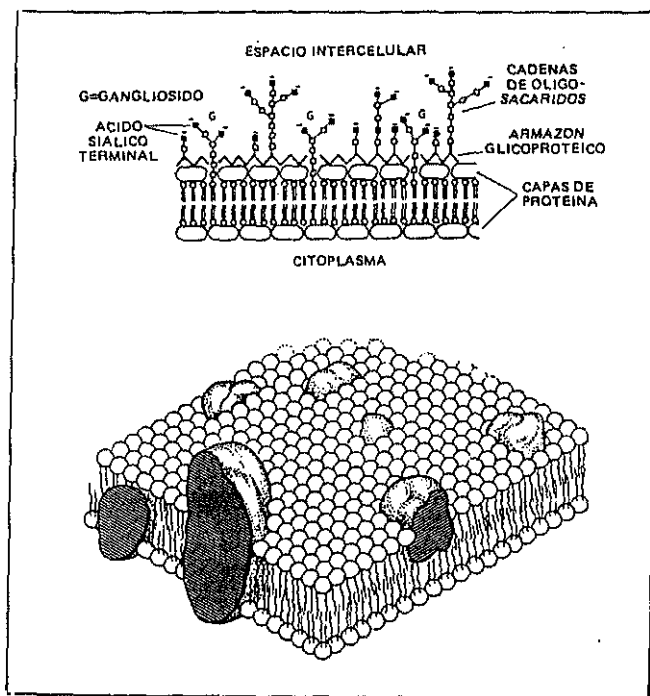


Fig. 8.1

*Modelo expandido de la Membrana plasmática (arriba)
Modelo en mosaico fluido (abajo). La membrana está constituida por una bicapa
fosfolipídica fluida con moléculas de proteínas globulares
penetrando por cada lado de la membrana o atravesándola por completo
(Tomado de DE ROBERTIS (arriba) y de LEHNINGER, ref. 351 (abajo).*

Su estudio ha sido objeto de numerosas investigaciones encaminadas al aislamiento y caracterización de antígenos asociados a tumores, dado que la membrana plasmática es fiel reflejo de muchas de las alteraciones que experimenta la célula tumoral y el canal a través del cual la célula se intercomunica con el medio exterior.

Dentro de los cambios ultraestructurales que sufre la membrana de la célula transformada, las principales adquisiciones se han centrado en:

- a.- Alteraciones de la glucosilación.
- b.- Proteína glucosil-fosfatidilinositol.
- c.- Subtipos bioquímicos de ciertos lactosaminoglucanos

a.- Alteraciones de la glucosilación.

Estas alteraciones -que inciden en la morfología, al contrario que las concernientes a la fosforilación, que afectan a la función -pueden asentar en glucolípidos no específicos o específicos (268).

- Glucosfingolípidos no específicos:

Sus alteraciones tienen repercusión sobre la fluidez de membrana, control del crecimiento, transporte y adhesión celular

- Glucosfingolípidos específicos:

Se relacionan con el reconocimiento y con antígenos asociados a tumores (marcadores de desarrollo, de diferenciación y específicos de célula).

Además de la aparición de estos antígenos, los cambios en los glucolípidos determina una pérdida del control alostérico de receptores de membrana, lo que en tér-

minos prácticos y aplicado a receptores para factores del crecimiento, contribuye a explicar la autonomía en la proliferación de la célula cancerígena.

En este sentido conviene puntualizar que lo que define el crecimiento de la célula neoplásica, no es tanto su velocidad como la independencia del mismo.

b.- Proteínas glucosil- fosfatidilinositol.

Forman un subtipo de proteínas unidas a la superficie celular mediante enlace covalente, cuya función se concreta en la protección, adhesión y comunicación celular y regulación del sistema del complemento (269).

Son ejemplos a destacar dentro de este grupo determinados enzimas (fosfatasa alcalina), ciertos antígenos (CEA, Thy-1), sustancias relacionadas con la adhesión (heparan-sulfato) y otras más específicas (glucoproteína de 130 KD del hepatoma).

Este heterogéneo grupo de proteínas aparte de intervenir en la transducción de la señal de crecimiento tiene la característica de ser fácilmente liberadas, por lo que pueden constituir la base de la obtención de nuevos marcadores tumorales. Es éste el caso del antígeno carcinoembrionario (270).

c.- Lactosaminoglicanos.

Se distinguen dos tipos bioquímicos:

- I: Muestra cualitativa y cuantitativamente aumentos séricos en pacientes con cáncer.
- II: Aparece en menor porcentaje positivo, pero tiene la ventaja, con respecto al tipo I que prácticamente no se eleva en otras patologías no tumorales.

Esta condición les confiere una importante fiabilidad para el diagnóstico tumoral (271).

Aparte de los citados, merecen destacarse otros cambios en los componentes de membrana, como pueden ser la relación esteárico/oleico de los hematíes circulantes que se ha empleado como marcador del diagnóstico y seguimiento en tumores colorrectales o la existencia de antígenos "extendidos" que pudieran estar relacionados con neoplasias gastrointestinales.

4. MATRIZ EXTRACELULAR.

Es el esqueleto tisular en el que está sumergida la célula, a la cual suministra pautas para la citodiferenciación, mitogénesis o morfogénesis. En su composición en tran a formar parte distintos elementos de naturaleza fundamentalmente proteica: glicoproteínas, colágenos, proteglicanos, enzimas y otras proteínas (272) (Tabla 8.2).

TABLA 8.2

Relación entre los diversos componentes de
la Matriz extracelular y su función específica
en la génesis tumoral.

ELEMENTOS MATRIZ EXTRACELULAR	FUNCION.
<u>* Glicoproteínas de adhesión.</u>	
- Fibronectina	. Adhesión. . Migración y transformación oncogénica . Valor pronóstico en cánceres de mama
- Laminina	. Adhesión. . Crecimiento. . Diferenciación. . Migración. . Invasión y fagocitosis

(continuación)

ELEMENTOS MATRIZ EXTRACELULAR	FUNCION.
- Vitronectina	
- Trombospondina	. Adhesión. . Funciones autocrinas. . Metastatisación. . Paso de ciertas lesiones de pre a malignas
* <u>Colágeno IV</u>	. Invasión.
* <u>Proteoglicanos</u>	. Alteran su composición durante la transf. tumoral
- Hialurónico condroitinsulfato	. Contribuye al fenotipo metastásico
- Heparansulfato.	. Reestructuración de la matriz
* <u>Enzimas.</u>	
- Colagenasas.	
- Catapsinas.	. Agresividad, invasión e indiferenciación en tumores gástricos y en melanomas
* <u>Otros.</u>	
-Prot. 52 (catapsina D lisosomal) (273) (274)	. Acción mitógena y degradante de la matriz extra- celular
- Activadores del plasminógeno (275)	. Indicadores de agresividad tumoral
- Macrófagos.	. Fuente de enzimas y factores que regulan la fun- ción celular.

MECANISMOS DE TRASDUCCION DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO

Existen básicamente dos mecanismos transductores:

- Unión de los factores de crecimiento a receptores relacionados con proteínas G:

.Vía adenilciclaza- AMPC-pk a.

.Vía fosfolipasa C-DG-IP3-pkc.

- Unión del factor a receptores con actividad tirosinquinasa intrínseca específica.

Del estudio de ambas vías se han obtenido importantes conclusiones:

- 1) Una alteración del genoma que codifica la fosfolipasa C pudiera ser el primer evento de la transformación neoplásica (276).
- 2) Los glicerolípidos, relacionados con oncogenes, actúan estimulando la proteínquinasa C y favoreciendo la promoción del tumor (277).
- 3) Las proteínas G actúan como elementos esenciales del control de las diversas vías de trasducción de la señal (278).
- 4) El uso de análogos del AMPC - que intervienen específicamente en determinados puntos de la cadena con acciones de control del crecimiento, diferenciación y regulación de protooncogenes - permite sentar las bases para un esperanzador abordaje terapéutico futuro (279).

A estas conclusiones hay que sumar las obtenidas del estudio de receptores y su correlación con determinadas funciones (Tabla 8.3) (259).

TABLA 8.3

Relación entre receptores y su papel en determinadas neoplasias		
RECEPTOR	NEOPLASIA	GRADO DE RELACION
- R. del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R)	. Cáncer de mama	. Correlación inversa con los receptores de estrógenos y positiva con el grado histológico (280). . Ritmo proliferativo . Correlación inversa con los receptores de progesterona y parámetro de peor supervivencia y recidiva precoz.
	. Carcinoma escamoso de pulmón	. Positividad
	. C. vesical.	. Incremento cuantitativo en los carcinomas invasivos en relación a los superficiales (281).
	. Ca. gástrico	. En 164 muestra EGF+ y EGF-R+, lo cual va asociado a mayor indiferenciación y grado de infiltración
	. Neuroblastomas	. Implica drogoresistencia
	. Cáncer de mama	. Proliferación y desarrollo maligno
- R. del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I)		
- R. del factor de crecimiento insulínico tipo II		. Correlacionado con la actividad proliferativa en general
- R. de prolactina	. Tumores mamaros	. Interviene en su fisiopatología

MARCADORES TUMORALES

(continuación)

RECEPTOR	NEOPLASIA	GRADO DE RELACION
- R. de VIP (Polipéptido intestinal vasoactivo)	. Tumores pancreáticos	. Interviene en su fisiopatología
- R. de gastrina.	. Tumores colorrectales.	. Crecimiento, proliferación y supervivencia. (En esta misma función están implicadas la espermidina y el índice espermidina/espermina).
- R. de urequinasa.	. Tumores indiferenciados	. Aparece con mayor frecuencia
	. Ca. colorrectal	. Actúa en la degradación de la matriz extracelular, por lo que facilita la acción del activador del plasminógeno
- R. de somatostatina	. Tumor carcinóide	. Valor predictivo de su respuesta terapéutica
	. Ca. de mama.	. Se correlaciona con los marcadores neuroendocrinos y su positividad va asociada a la de los receptores de estrógeno y progesterona
- R. de glucocorticoides		. Papel en la división celular.
- R. de mineralocorticoides	. Tracto digestivo	. En relación con la diferenciación y división celular enterocítica.
- R. del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.		. Remodelación de matriz extracelular tumoral
- R. de plasmina.		. Invasión celular
- Receptores opioideos.		. Asociado al crecimiento e inmunidad

(continuación)

RECEPTOR	NEOPLASIA	GRADO DE RELACION
- R. de interferón alfa dos.	. Ca. colon.	. Inhibición parcial del crecimiento
- R. de laminina.		. Índice de agresividad y capacidad de invasión
- Recept. estrogénicos y de progesterona.	. Tumores mamarios	. Los tumores pobres en estos receptores suelen metastatizar en vísceras, mientras que los ricos lo hacen en hueso
	. Tumores endometriales	. Su expansión es indicadora de diferenciación celular
		. Parámetro pronóstico

ANTIGENOS ASOCIADOS A TUMORES

La hibridación celular y la consiguiente génesis de anticuerpos monoclonales ha permitido disponer de un magnífico instrumento para la identificación y tipificación de nuevos antígenos asociados a tumores que son secretados por la célula cancerígena y que pueden ser, tras su dosificación minuciosa, valiosos indicadores en el diagnóstico y seguimiento de tumores.

En la tabla 8.4 se han recogido los más empleados en la práctica clínica diaria.

TABLA 8.4

Antígenos asociados a tumores, de uso más frecuente en la práctica diaria.

- Antígeno carcinoembrionario (CEA).
 - Alfa fetoproteína (AFP).
 - Subunidad beta de la hormona gonadotrófica coriónica.
 - Proteína específica del embarazo 1 (SP1)
 - Proteína placentaria 5 (PP5).
 - Antígeno polipeptídico tisular (TPA).
 - CA 72.3
 - CA 19.9
 - CA 125
 - CA 15.3
 - Antígeno tipo mucina asociado al carcinoma (MCA).
 - Mucina del cáncer de mama (BCM).
 - Fosfohexosaisomerasa (PHI).
 - CA 72.4
 - CA 549
 - CA 50
 - CA 195
 - Fosfatasa ácida prostática (PAP).
 - Antígeno prostático específico (PSA).
 - Ácido siálico unido a lípidos.
 - Enolasa específica neuronal (NSE).
 - Antígeno asociado al carcinoma escamoso (SCC).
 - Timidinkinasa (TK).
 - Beta 2 microglobulina.
 - Tiroglobulina.
 - Calcitonina.
 - Osteocalcina.
-

(RUIBAL A, ref. 259)

CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES

Han sido múltiples las clasificaciones propuestas para esquematizar el estudio de los marcadores tumorales. La aparición, por un lado, de tecnología analítica punta capaz de detectar concentraciones infinitesimales y, por otro, el desarrollo de sofisticados ensayos clínicos, ha permitido descubrir nuevos marcadores biológicos y reevaluar los ya existentes, contribuyendo todo ello a enriquecer a la vez que a dotar de complejidad a los sistemas de clasificación.

Por ello proponemos como guía, la clasificación de BATES y LONGO (282) (283), que aporta sencillez y claridad y permite dar una visión conjunta del tema (Tabla 8.5).

TABLA 8.5

Clasificación de BATES Y LONGO para Marcadores Tumorales

Antígenos Oncofetales

- . Antígeno Carcinoembrionario (CEA)
- . Alfa-Feto-Proteína (AFP)
- . Antígeno Pancreático Oncofetal
- . Antígeno Polipeptídico Tisular
- . Antígeno CA 125

Hormonas Ectópicas

- . Hormona adrenocorticotropa
- . Hormona antidiurética
- . Parathormona
- . Prolactina
- . Hormona del crecimiento

Proteínas Placentarias

- . Gonadotropina Coriónica Humana
- . Lactógeno Placentario
- . Isoenzima Regan

Enzimas

- . Fosfatasa Ácida Prostática
- . Láctico-deshidrogenasa
- . Sialiltransferasa
- . Ribonucleasa
- . 5'-Nucleotidasa
- . Gamma-Glutamil-Transpeptidasa
- . Aril sulfatasa B
- . Fosfatasa Alcalina
- . Enolasa Neuronal Específica
- . Galactosil Transferasas

Proteínas Séricas

- . Inmunoglobulinas
- . Alfa-1 Glicoproteína Ácida
- . Alfa-1 Antitripsina
- . Ceruloplasmina
- . Alfa-1 Quimotripsina
- . Proteína C Reactiva
- . Haptoglobina
- . Fibrinógeno
- . Beta-1 Glicoproteína específica del embarazo

Miscelánea

- . Poliaminas
 - . Ferritina
 - . Hidroxiprolina
 - . Metabolitos de las catecolaminas
 - . Beta-2 Microglobulina
 - . Alfa-2 Globulina asociada al embarazo
 - . Antígeno Prostático Específico
-

III MARCADORES TUMORALES SELECTIVAMENTE EN NUESTRO ESTUDIO

ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)

El antígeno carcinoembrionario es una macromolécula descubierta en 1965 por GOLD y FREEDMAN (284), que debe el nombre a su descripción inicial en el carcinoma de colon humano y en distintos tejidos embrionarios (hígado, páncreas, intestino) (285).

Inicialmente concebido como un antígeno específico de tumores digestivos, fue posteriormente, gracias a las observaciones de THOMPSON et al (286), demostrado en neoplasias digestivas, extradigestivas, procesos no tumorales, e incluso en el sujeto sano (287).

Desde el punto de vista bioquímico (283) (288) (289) (290), consta de una porción hidrocarbonada y otra peptídica. La parte hidrocarbonada, que constituye más del 50% de la molécula, contiene galactosa, manosa, fucosa, acetilglucosamina y ácido siálico. La porción peptídica es rica en ácidos glutámico y aspártico y se ha podido demostrar su secuencia aminoterminal (291).

- Tiene una constante de sedimentación de 7,2 S y un peso molecular próximo a 200.000 D.
- Es altamente termoestable, con movilidad electroforética B-globulina y solubilidad en ácido perclórico 1 M y en sulfato amónico saturado al 50%.
- Posee un ritmo circadiano de secreción con un máximo a las 4 PM y un mínimo a las 4 AM.

Desde el punto de vista ultramicroscópico se presenta como un antígeno asociado a la membrana, que a nivel inmunohistoquímico puede demostrarse formando acúmulos en el glicocálix celular (283) (288).

En tumores de colon se encuentra abundantemente en la superficie luminal de las glándulas tumorales, especialmente en epitelomas bien diferenciados. En los escasamente diferenciados su presencia es menor y puede incluso estar ausente en tumores muy anaplásicos (292). Esta misma observación ha podido ser demostrada por BALLESTA y MOLINA (291) en tumores de mama, en donde la cantidad y distribución intracelular del CEA se muestra distinta en función del grado de diferenciación tumoral.

La aplicación de métodos sofisticados de dosificación (RIA, ELISA...) ha puesto de manifiesto que la concentración media del antígeno no suele superar, en personas sanas, la cifra de 5 mg/ml. Niveles superiores pueden demostrarse en el suero de pacientes con diversas patologías no tumorales: pancreatitis, bronquitis, enfermedad inflamatoria intestinal, alteraciones de la secreción biliar (293), cirrosis hepática (294)... En todos estos casos, el valor del CEA no suele superar los 10 mg/ml (20 si se trata de obstrucción biliar); sin embargo, suelen plantear al clínico problemas de diagnóstico diferencial que le obligan a investigar una causa tumoral como origen del ascenso del marcador.

Un dato orientativo adicional para discriminar entre estadios no tumorales y tumorales con elevación del CEA, es la morfología de la curva de monitorización del marcador. Parece ser que en general, las enfermedades no neoplásicas van acompañadas de elevaciones séricas transitorias e intermitentes. En cambio, los procesos tumorales suelen mostrar característicamente una progresión creciente o incluso mantenida (291).

Por esta razón, ante una cifra elevada del marcador tumoral, debe repetirse la determinación y construir una gráfica de seguimiento, debiendo descartarse simultáneamente otras causas capaces de justificar el incremento.

Asimismo, para interpretar correctamente las elevaciones del CEA hay que tener en cuenta que no es un antígeno simple, sino una familia de isoantígenos que pueden mostrar una inmunorreactividad cruzada con sustancias semejantes al CEA, las denominadas CEA-like (NFA: Normal Fetal Antigen, NCA: Non Specific Crossreactin Antigen; NCA-1 y NCA-2 y BGP) (290) (295).

Teniendo en cuenta todos estos condicionantes, el Antígeno carcinoembrionario puede aplicarse clínicamente para dos funciones principales:

Diagnóstico:

- . Los incrementos séricos de CEA, sobre todo si son mantenidos, deben "sugerir" la presencia de enfermedad tumoral (siempre que se hayan descartado otras causas de elevación).
- . Debido a su escasa sensibilidad y especificidad (296), actualmente no se le atribuye un valor relevante en el screening del enfermo asintomático (293).
- . Su cuantificación sérica puede orientar sobre el tamaño y extensión tumoral (297). BATES y LONGO admiten, en este particular, una buena correlación entre los niveles de antígeno y el estadiaje de DUKES (282) (283). Los valores más altos (>1.000 ng/ml) suelen detectarse en la afectación hepática metastásica.
- . Debe tenerse siempre en cuenta que un valor normal no excluye la posibilidad de cáncer (282)(283)

Monitorización postcirugía.

- . Los valores del CEA normalmente descienden tras la cirugía, por lo que un ascenso en el postoperatorio o el mantenimiento de los niveles de referencia preoperatorio debe sugerir tres circunstancias (283):

- . Cirugía no radical.
- . Recidiva locorregional.
- . Metástasis a distancia.

Debe hacerse la excepción de un 20% de pacientes en los que no se produce descenso en los niveles de CEA a pesar de progresar la enfermedad (282) (283).

Como la recidiva regional generalmente acontece en los primeros 18 meses postcirugía, en este periodo deben extremarse los estudios para detectar las precozmente. Algunos autores, incluso recomiendan una segunda laparotomía basándose exclusivamente en un incremento mantenido del CEA. El pionero de esta técnica de "second-look" fue WANGESTIN (298) en 1951, siendo pronto secundado por autores tan relevantes como WANEBO (299) (300) ó STAAB (301).

Finalmente y a modo de esquema exponemos las patologías neoplásicas y no neoplásicas capaces de incrementar los valores del marcador tumoral (Tabla 8.6). (302)

TABLA 8.6

Patologías que pueden incrementar
los niveles de CEA

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIGESTIVAS

Cáncer colorrectal
Cáncer de esófago
Cáncer gástrico
Cáncer de páncreas
Cáncer de hígado y vías biliares

EXTRADIGESTIVAS

Cáncer de pulmón
Cáncer de mama
Cáncer de próstata
Cáncer de vejiga
Cáncer de testículo
Cáncer de ovario
Cáncer de útero
Cáncer de tiroides
Cáncer de riñón
Neuroblastoma
Osteoblastoma
Osteosarcoma

ENFERMEDADES NO NEOPLÁSICAS

DIGESTIVAS

Hepáticas

Obstrucción biliar
Hepatitis aguda
Cirrosis

Pancreáticas

Pancreatitis aguda
Pancreatitis crónica

Gastrointestinales

Enfermedad inflamatoria intestinal
Gastritis
Úlcera péptica
Pólipos y diverticulitis

EXTRADIGESTIVAS

Pulmonares

Bronquitis
Enfisema
Infecciones

Genitourinarias

Hipertrofia prostática benigna
Fracaso renal

Otras

Mastopatía fibroquistica
Grandes fumadores
Embarazo

ALFA-FETO PROTEINA (AFP)

La Alfa-feto proteína (AFP) es un marcador antigénico oncofetal, producido durante la vida intrauterina en el saco vitelino, tracto gastrointestinal y tejido hepático (283) (288) (302), aunque las células encargadas de su producción no son todavía bien conocidas (303).

Inicialmente aislada del suero fetal y denominada "Componente X" por BERGSTRAND y CZAR (304), fue posteriormente utilizada por ABELEV (305) y TATARINOV (306) como marcador de diferenciación en tejidos normales y tumorales y a partir de entonces tomada en consideración en los estudios de marcadores biológicos.

Esta proteína, que alcanza unos niveles muy elevados durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, declina rápidamente sus concentraciones a lo largo del primer año de vida (283) (307), si bien queda una pequeña cantidad residual de 1-25 ng/ml en el adulto sano (283) (288) (308). En esta etapa de la vida se encuentra deprimida su síntesis (302) debido a la acción de genes inactivados; sin embargo, diversos estímulos, como la transformación neoplásica, pueden reactivarlos iniciándose de nuevo su producción (309).

Este comportamiento ha proporcionado a la AFP un interés notable ya que aporta datos a favor de la teoría de la desdiferenciación y desrepresión genética, como origen de la transformación maligna (310).

Consideraciones bioquímicas

Se trata de una glucoproteína de PM= 70.000 D y coeficiente de sedimentación 4.5 S, que tiene una composición aminoácida muy similar a la albúmina, de la cual se diferencia básicamente en la porción aminoterminal (311) (312).

- . El contenido en hidratos de carbono es aproximadamente del 4%, destacando como componentes mayoritarios la N-acetil glucosamina y el ácido siálico (313) (314).
- . Electroforéticamente presenta movilidad alfa, habiéndose descrito por estudios cromatográficos una gran afinidad de unión a la Concavalina-A (310) .
- . El gen codificador y por tanto del que depende la síntesis del marcador tumoral se halla localizado en el cromosoma 5 junto al que regula la síntesis de albúmina (310).

La síntesis de AFP, comienza en una etapa muy precoz del desarrollo fetal, siendo su órgano productor inicial el saco vitelino (283) (288) (302). A partir de la cuarta semana comparte esta función el hígado fetal, siendo éste el principal lugar de producción a partir de la novena semana (315). A las 15 semanas de vida fetal (316) se observa un pico máximo en sus niveles que disminuyen progresivamente hasta alcanzar, un año después del nacimiento, valores semejantes a los del adulto sano (317)

Existen situaciones fisiológicas en las que estas cifras están incrementadas, como ocurre en el embarazo, en donde suelen alcanzarse valores promedio de 250 ng/ml, e incluso próximos a los 500 ng/ml entre las semanas 28ª a 32ª (313), normalizándose un mes después del parto.

Aplicaciones clínicas.

* AFP en patología no neoplásica.

. Sujeto sano:

Los niveles séricos no suelen incrementarse por encima de los 20-25 ng/ml. La relación existente entre síntesis de AFP y regeneración hepática ha suscitado la posibilidad de que el pull de hepatocitos en división sea el responsable de estas pequeñas concentraciones (310).

. Embarazo:

Sus modificaciones ya han sido referidas. Merece destacarse además, la importancia que tiene la dosificación de AFP durante el embarazo, por su interés en el diagnóstico de malformaciones congénitas:

- Anencefalia.
- Espina bífida.
- Hidrocefalia.
- Enfermedad renal fetal.
- Atresia esofágica.

. Hepatopatías:

CHAN et al (318) refieren incrementos superiores a 20 ng/ml en el 34% de las cirrosis hepáticas, en el 42% de las hepatitis crónicas persistentes, el 58% de las hepatitis crónicas agresivas y en el 69% de las hepatitis agudas. Una cifra de AFP > 400 ng/ml, sería para estos autores, indicador muy probable de carcinoma primitivo de hígado, ya que sólo el 2% de las patologías neoplásicas son capaces de superar este dintel (brote de citolisis en cirróticos, hepatopatías agudas...)

Otros grupos de estudio, entre ellos HIRAI et al (311) y BALLESTA & MOLINA (310) (319) proponen un límite ligeramente superior (500 ng/ml), siendo para LEHMANN et al (320) más importante que el nivel alcanzado -que tendría un valor orientativo- la morfología de la curva del marcador tumoral. Así la tendencia en crescendo de las concentraciones sugeriría fuertemente un carcinoma primitivo de hígado, mientras que unas elevaciones transitorias con morfología en diente de sierra hablaría a favor de hepatopatías no neoplásicas.

* AFP y neoplasias

• Hepatocarcinoma primitivo.

El control evolutivo de las concentraciones de AFP tiene particular importancia para el diagnóstico de esta patología. Establecer el límite de sospecha por encima de 500 ng/ml, y sobre todo el incremento sucesivo en las concentraciones parecen ser los dos datos diferenciadores más admitidos por la mayoría de los autores (311) (321).

Donde existe más disparidad es en el nivel de sensibilidad encontrado, que puede oscilar entre el 50% y el 90% (311) (318) (319) (321) (322). Gran parte de esta discrepancia puede deberse al empleo de técnicas de dosificación diferentes, junto a las variaciones en el límite fijado como punto de corte.

Su utilización como screening en poblaciones de alto riesgo parece más cuestionado. Así empleado, su interés para el diagnóstico precoz solo tendría sentido asociado a técnicas de imagen como la ecografía, gammagrafía y angiografía hepática. TAKASHIMA et al (323) realizaron en 1980 un estudio comparativo entre la AFP y estos métodos de estudio. Llegaron a la conclusión de que si la angiografía era la prueba de mayor sensibilidad, la AFP era el primer signo de sospecha, y que si se combinaba el empleo de AFP + Ecografía, se obtenía una sensibilidad conjunta similar a la angiografía, pero con menor morbilidad y coste para el paciente.

• Tumores de células germinales.

El 95% de los tumores testiculares, derivan de células germinales, dividiéndose en dos grandes grupos: seminomas y no seminomas. El primero es un tumor curable en un alto porcentaje de casos, debido a su elevada respuesta a la radioterapia y su baja capacidad metastásica. El segundo, por el contrario, responde escasamente a la quimioterapia y requiere de un tratamiento quirúrgico agresivo (310). Estas consideraciones, ponen de manifiesto la importancia de elucidar la estirpe tumoral y a ello con-

tribuye la AFP, que se halla presente en cerca del 75% de los tumores no seminomatosos, no apareciendo en la otra variedad histológica (324) (325). La AFP suele emplearse en los tumores testiculares junto con la B-HCG, estando uno u otro alterado en el 60% de los casos en estadios I y en el 90% en los estadios III.

Su aplicación fundamental radica en la monitorización de los pacientes. El incremento de los niveles séricos tras la cirugía, indica la persistencia de algún resto tumoral, o si es posterior, la posibilidad de recidiva, debiendo iniciarse tratamiento quimioterápico (326).

En los tumores malignos derivados de estructuras del saco vitelino, localizadas en ovario, puede emplearse también la dosificación de AFP con una utilidad similar a la descrita en el cáncer testicular: monitorización, diagnóstico de enfermedad residual, recidiva...(310)

* Otros procesos neoplásicos.

. Cáncer colorrectal:

Los resultados buscando la utilidad diagnóstica de la AFP en esta neoplasia han sido contradictorios, cuando no decepcionantes (282) (283).

. Metástasis hepáticas:

Algunas metástasis tienen capacidad de incrementar los niveles de AFP, habiéndose incluso descrito elevaciones en el 80% de las metástasis de este órgano (327). Con este fin la determinación seriada puede ser particularmente útil en la monitorización de estos pacientes (302).

. Otros cánceres:

Gástricos, pancreáticos, pulmonares...

ANTIGENO ASOCIADO A CANCER GASTROINTESTINAL (CA 19.9)

El CA.19.9 es una glicoproteína de tipo mucina, cuyo componente proteico es rico en gangliósidos y en partículas sialil-lacto-N-fucopentosa II (328) (329). Descrito inicialmente en 1979 por HERLYN (330) y dos años más tarde por KOPROWSKY (331), el CA 19.9 se comporta como un determinante antigénico asociado a cáncer gastrointestinal, con una alta especificidad para pacientes con cáncer de páncreas.

Se ha demostrado su presencia en intestino fetal, colon, páncreas, endocérnix y vejiga (332) (333), pudiendo detectarse en la práctica totalidad de las células procedentes de carcinomas digestivos (334), en patologías no tumorales, e incluso en tejidos sanos (335) (336). Sus niveles séricos normales se encuentran comprendidos entre 0-37 U/ml. (328) (336).

Los procesos no tumorales que producen incrementos de CA 19.9 son fundamentalmente los hepatobiliares y pancreáticos. Así, un 20% de hepatitis, un 30% de cirrosis y un 20% de colelitiasis presentan elevaciones de este marcador. Las pancreatitis agudas y crónicas determinan ascensos que no suelen superar las 120 UI/ml (337).

Asimismo, puede resultar de utilidad en el seguimiento de pacientes con síndrome de poliposis (332); aún cuando en esta patología, así como en la úlcera péptica y la insuficiencia renal pueden aparecer porcentajes relativos de falsos positivos (337). Las enfermedades inflamatorias crónicas de cualquier localización, pero en especial a nivel gastrointestinal, son también susceptibles de elevar este marcador tumoral (302).

Las patologías tumorales que pueden dar lugar a elevaciones del CA 19.9 son, fundamentalmente (337):

. Cáncer de páncreas:

Valores superiores a 130 VI/ml aparecen en el 60% a 92%, según el grado de diferenciación y extensión tumoral (333) (338) (339). Otros autores admiten cifras intermedias entre 60 VI/ml (340) (341) y 120 VI/ml (342).

. Carcinoma colorrectal:

También se ha descrito su correlación con la extensión tumoral. En este sentido se han registrado cifras patológicas en el 20% de los tumores en estadio B, en el 35% de los de estadio C y en el 65% de los D (337).

. Cáncer gástrico y de ovario:

En el primero los porcentajes de positividad se elevan al 30% en los tumores sin metástasis y al 65% en caso de presentarse afectación metastásica. En el cáncer de ovario sólo se ha visto correlación con los adenocarcinomas mucinosos (337).

Conviene destacar, para concluir, la enorme importancia que tiene la determinación combinada de este antígeno con otros marcadores, en particular el CEA, con lo que se consigue mejorar notablemente su sensibilidad, haciéndolo especialmente útil en el seguimiento de tumores (39) (85).

FOSFATASA ALCALINA (FA)

La fosfatasa alcalina es una enzima derivada de la membrana plasmática, de función fisiológica incierta, que hidroliza ésteres sintéticos de fosfato a pH 9. Existe en el suero sanguíneo en varias formas o isoenzimas, que están codificadas por tres locus genéticos diferentes (343) (344) (345). Su procedencia es diversa, detectándose sus actividades en hueso, intestino, hígado y placenta (316) (346) (347).

En ausencia de enfermedad ósea (348) o embarazo, los valores altos de fosfatasa alcalina suelen deberse a trastorno funcional de las vías biliares, indicando su incremento una mayor síntesis de la enzima en los hepatocitos y el epitelio biliar más que una regurgitación por obstrucción (316) (346).

Los aumentos ligeros a moderados de la enzima en un factor de proporción doble o triple al considerado como normal (25-85 UI/l), suelen verse en personas con trastornos del parénquima hepático como hepatitis y cirrosis, si bien es cierto que todas las hepatopatías pueden producir alteraciones transitorias y en particular las enfermedades infiltrantes o metastásicas de este órgano (344).

Incrementos más pronunciados de la F.A. ($\times 3$ ó $\times 10$) acontecen en la obstrucción mecánica extrahepática de las vías biliares, en la colestasis funcional intrahepática o en la cirrosis biliar primaria (343).

Pero existen también padecimientos extrahepáticos capaces de inducir aumentos de la enzima. Es el caso de ciertas osteopatías (enfermedad de Paget, osteomalacia, metastasis óseas...) o de determinados tumores productores de una fosfatasa alcalina semejante a la forma placentaria, la llamada isoenzima de Regan (349).

Debido a la multiplicidad de causas que pueden originar un aumento de la F.A., la cuantificación de la misma tiene interés sobre todo si se determina conjuntamente

con otros enzimas (LDH, GGT...), lo que permite aclarar más fácilmente su procedencia. De tal modo que una vez excluidas las enfermedades óseas, el estasis biliar y en general todas aquellas causas capaces de producir modificaciones séricas de la enzima, su incremento se asocia con bastante fiabilidad a metástasis hepática (302) (350)

A modo de resumen vamos a expresar en forma semiesquemática las causas, según su origen, capaces de incrementar los valores de FA según su origen (302).

Origen esquelético

- . Crecimiento.
- . Enfermedad de Paget.
- . Osteomalacia.
- . Metástasis óseas.
- . Sarcoma osteogénico.
- . En general, todas aquellas enfermedades que cursen con una actividad osteoblástica aumentada (93).

Origen Hepato-biliar

- . Hepatitis.
- . Cirrosis.
- . Colestasis.
- . Metástasis hepáticas.
- . En general, la disfunción hepatobiliar es capaz de producir su aumento.

Origen Placentario

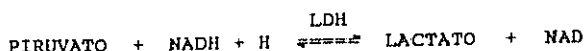
- . Embarazo.

Origen Hematológico y Otros

- . Enfermedad de Hodking.
- . Metaplasia Mieloide.
- . Leucemia linfoide aguda.
- . Policitemia vera.
- . Pancreatitis aguda.
- . Producción ectópica: infarto renal, pulmonar.

LACTICO DESHIDROGENASA (LDH)

La láctico deshidrogenasa es un enzima intracelular de distribución casi ubicua en el organismo, que interviene en reacciones "re-dox" en la glicolisis anaerobia catalizando el paso reversible de ácido pirúvico a ácido láctico con intercesión del NAD^+ (283) (351).



$$\Delta G'^{\circ} = -6.0 \text{ kcal mol}^{-1}$$

El equilibrio total de esta reacción está muy desplazado a la derecha, tal y como nos da a entender el valor negativo de G' .

Por análisis electroforético zonal se han podido determinar hasta cinco tipos diferentes de formas moleculares o isoenzimas que difieren entre sí en la combinación de sus subunidades estructurales. Estas subunidades, que tienen naturaleza polipeptídica y pueden ser de dos tipos A y B (también denominados M y H), se reúnen formando un tetrámero de $\text{PH } 134.000 \text{ D}$ para constituir el esqueleto básico de la enzima (351).

Cada isoenzima tiene una localización preferente y está constituida por una combinación de subunidades diferentes. Así el isoenzima que predomina en el músculo esquelético posee cuatro cadenas M idénticas y se designa como M₄; el que predomina en el corazón, posee cuatro cadenas H y se designa por H₄, los otros tres isoenzimas tienen la composición M₃H, M₂H₂ y MH₃ (351) (352) (Fig. 8.2)

La LDH total y sus isoenzimas pueden modificar sus concentraciones séricas ante determinadas situaciones patológicas, consecuencia de un metabolismo acelerado. Durante el transcurso de la transformación neoplásica,

las células muestran una intensificación en las rutas metabólicas, produciendo parte de su energía a partir de procesos anaeróbicos que conducen en última instancia a un incremento en la producción de LDH y sus isoenzimas.

Sin embargo este incremento es inespecífico y no solamente se produce en el hígado metastásico, sino también en otras neoplasias, entre ellas: leucemias agudas, tumores germinales o neuroblastomas por citar algún ejemplo (283) (288); en el infarto agudo de miocardio y otras patologías no tumorales.

Por esta razón se ha potenciado la determinación electroforética de las diferentes isoenzimas, lográndose hasta un 40% de positividades con las isoenzimas I y II en caso de seminomas (352) y de más del 70% en tumores primarios malignos con la determinación de la LDH-5 (353)

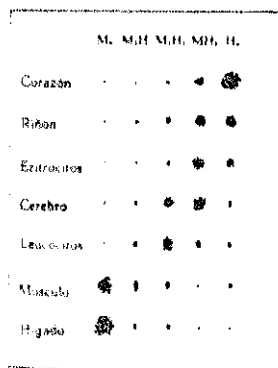


Fig. 8.2
Contenido relativo de isoenzimas
de la Láctica deshidrogenasa en los tejidos humanos.
(LEHNINGER A, ref. 351)

FOSFO-HEXOSA ISOMERASA (PHI)

La fosfo-hexosa-isomerasa es una enzima del proceso glucolítico que cataliza la reacción de isomerización de la glucosa 6-P en fructosa 6 P.



$$\Delta G^{\circ} = + 4 \text{ Kcal mol}^{-1}$$

Sus niveles aumentados se manifiestan en tejidos con alta actividad metabólica (hígado, pulmón, próstata...) y en procesos tumorales (linfoma de Hodgkin, seminomas, metástasis hepáticas...) (353).

Se consideran normales concentraciones por debajo de 90 U/l, siendo sugestivos de afectación tumoral valores netamente superiores. Los niveles más altos deben hacer pensar en la posibilidad de afectación hepática metastásica (354).

GAMMA-GLUTAMIL-TRANSEPTIDASA (GGT)

La gamma-glutamyl-transpeptidasa es un enzima del grupo de las transferasas que cataliza la cesión de grupos gamma-glutamil de péptidos como el glutatión a otros aminoácidos aceptores (316) (351).

Sus estudios comenzaron en 1976, cuando MEISSNER (355) postuló los mecanismos de transposición de grupo para el transporte de aminoácidos en el ciclo del gamma-glutamilo (351) (Fig. 8.3).

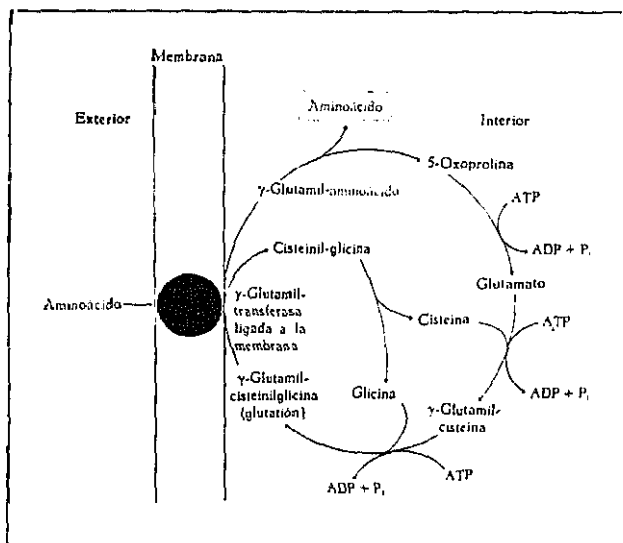


Fig. 8.3
Ciclo del gamma-glutamilo.
Mecanismo postulado para el transporte de aminoácidos
(LEHNINGER A, ref. 351)

Se encuentra en todo el sistema hepatobiliar y fundamentalmente en los microsomas, membrana del hepatocito, fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares (356). También está presente en otros tejidos, por lo que las elevaciones de esta enzima son inespecíficas, pudiendo presentarse con afecciones pancreáticas, cardíacas, renales y pulmonares (316).

En las hepatopatías, la GGT guarda correlación con la fosfatasa alcalina y es el indicador más sensible de enfermedad de vías biliares (316).

En individuos alcohólicos, la GGT está casi constantemente elevada, debido al aumento de la actividad enzimática microsomal, inducida por el alcohol. Desciende rápidamente hasta normalizarse en seis a ocho semanas de abstinencia y se eleva nuevamente al volver a beber. De ahí su utilidad en el seguimiento de los alcohólicos crónicos sometidos a una cura de deshabituación (357).

Aumentos importantes de esta enzima también se registran en la hepatitis alcohólica y los procesos hepáticos tumorales (357).

HIPOTESIS

HIPOTESIS

La capacidad de las células malignas para diseminarse hacia órganos distantes y producir lesiones metastásicas es uno de los aspectos más enigmáticos y amenazadores de la biología del cáncer.

A pesar de las notables investigaciones en este campo, todavía no se conoce el porqué de la metástasis tumoral, su comportamiento o las leyes que rigen su desarrollo. No obstante, están empezando a emerger las diferencias entre las líneas celulares metastásicas y no metastásicas y ello ha redundado en un mayor conocimiento del proceso neoplásico.

En el campo de los tumores colorrectales, esta misma inquietud y la necesidad de una detección temprana de sus lesiones secundarias, ha promovido un importante desarrollo de los medios y la metodología diagnóstica, a la vez que constituye un reto cuando se trata de hacer un estudio de seguimiento del enfermo operado, puesto que los resultados terapéuticos sólo son rentables cuando se aplican a lesiones mínimas.

Si bien la utilización de métodos diagnósticos por imagen (ecografía, TC, gammagrafía, etc.), puede ser de utilidad en la determinación de las lesiones incipientes, supone un coste elevado tanto en tiempo, instalaciones... como en personal especializado, y no se justifica, por ello, su utilización a gran escala.

Por otra parte, los estudios realizados con marcadores tumorales (MT) han mostrado, generalmente, que las distribuciones de los valores se encuentran en rangos muy amplios, tanto en la población normal como tumoral, hecho que dificulta enormemente su incorporación eficaz a la metodología diagnóstica y al seguimiento del cáncer colorrectal.



HIPOTESIS

Sin embargo, los trabajos de STAAB parecen indicar que la monitorización de algunos marcadores contribuye al diagnóstico precoz de las lesiones metastásicas y, puesto que algunos trabajos han demostrado que la determinación combinada de marcadores tumorales aumenta su fiabilidad y que las variaciones individuales en el tiempo de estos mismos MT pueden indicar una enfermedad metastásica (o la recidiva), nos hemos planteado la necesidad de buscar un modelo de seguimiento que reuniera estas tres características: un análisis de varios marcadores, su monitorización secuencial y su correlación clínico-morfológica; planteando como hipótesis de trabajo que un determinado nivel o patrón de comportamiento del MT pueda ser indicio de recidiva tumoral o enfermedad metastásica.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. Analizar el comportamiento preoperatorio de los marcadores tumorales (MT) en nuestra serie de pacientes con cáncer colorrectal.
2. Evaluar la posible correlación de los valores obtenidos, con las características anatomopatológicas del tumor primario.
3. Determinar si existe una relación entre las alteraciones de los MT y la presencia de metástasis hepáticas sincrónicas.
4. Analizar la respuesta de los marcadores tumorales a la resección oncológica, estableciendo así los "valores de referencia" en los pacientes teóricamente libres de enfermedad.
5. Establecer un modelo de seguimiento en el que se asocien a los estudios clínicos, endoscópicos y de diagnóstico por imagen, la determinación secuencial de un panel de MT.
6. Valorar la sensibilidad, especificidad y el resto de parámetros de efectividad de un test, en la detección de metástasis hepáticas.

OBJETIVOS

7. Evaluar la correlación de los resultados de la monitorización de estos MT con los hallazgos morfológicos, al objeto de:
 - Definir si se produce un aumento de los MT previamente a la detección clínica de la metástasis hepática.
 - Determinar, en su caso, el porcentaje de aumento y su relación temporal con la metástasis hepática.
8. Elaborar las curvas del MT para cada revisión y analizar la tendencia de las mismas para obtener una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del MT.
9. Con estos fundamentos, proponer un modelo de seguimiento con validez para el diagnóstico precoz de los tumores hepáticos secundarios del carcinoma colorrectal.

MATERIAL
Y
METODO

INDICE

- DEFINICION DEL ESTUDIO

- MATERIAL BIBLIOGRAFICO

- MATERIAL ICONOGRAFICO

- SINOPSIS DEL ESTUDIO

I. ELECCION DE LA MUESTRA

II. ESTUDIOS PREOPERATORIOS

1. Historia y Exploración Clínica

2. Determinación de Marcadores Tumorales

3. Estudios de Localización y Filiación

. Radiografía de contraste

. Rectosigmoidoscopia, Colonoscopia y Biopsia

4. Estudios de Extensión

. Ecografía abdominal

. Radiografía de Tórax

III. TRATAMIENTOS QUIRURGICOS

. Extensión de la Resección

. Carcinoma de Colon

. Carcinoma de Recto

IV. ANATOMIA PATOLOGICA

- . Biopsia Endoscópica
- . Pieza de Resección anatómica
 - . Estudios Macroscópicos
 - . Estudios Microscópicos

V. ESTUDIOS POSTOPERATORIOS

1. Estado clínico del enfermo.
2. Determinación de Marcadores Tumorales.
3. Estudios para detección de pólipos, recidiva endo_
luminal y/o tumores metacrónicos:
 - . Rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia.
4. Estudios para valoración de la extensión a
distancia:
 - . Ecografía abdominal.
 - . Radiografía de Tórax.

VI. ANALISIS Y TRATAMIENTO ESTADISTICO

- . Bases de datos y programas informáticos
- . Estudio estadístico.

MATERIAL Y METODO

DEFINICION DEL ESTUDIO

Este trabajo de investigación se ha llevado a cabo en el Hospital Universitario San Carlos (U.C.M.). Para su realización se requirió la participación interdisciplinaria de los Servicios de Endoscopia, Anatomía Patológica, Bioquímica, Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico-Técnicas de Imagen, que fueron coordinados por el Servicio de Cirugía I (Prof. Dr. Alvarez Fernández-Repra) cuyos medios humanos y técnicos sirvieron de base al proyecto (Fig. 1).

La tesis recoge y analiza los resultados finales de los estudios diagnósticos del proyecto de investigación aplicada: "PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE DETECCION Y TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS HEPATICAS DEL CARCINOMA COLORRECTAL"; iniciado en 1987 y financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica. Expediente nº PA 86/0415 (Comisión interministerial de Investigación y Tecnología).

MATERIAL Y METODO

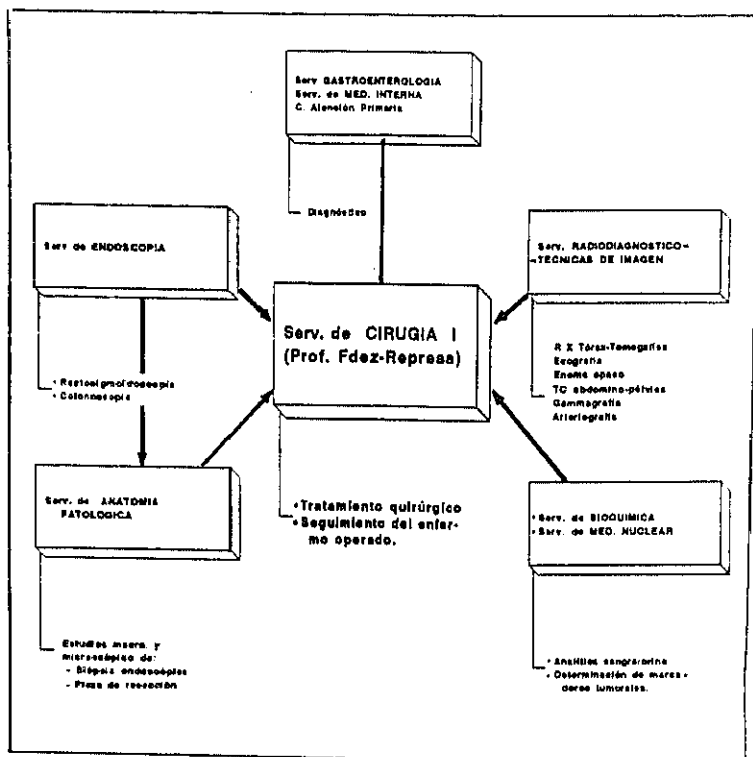


Fig. 1
Organigrama mostrando la participación de los distintos servicios en el estudio y su cometido específico

MATERIAL BIBLIOGRAFICO

Estrategia Bibliográfica

Inicialmente se realizó una búsqueda informatizada utilizando la base de datos del H.U. San Carlos. Esta base de datos se genera a partir del "MEDLINE: Cambridge Scientific Abstracts" que contiene el repertorio bibliográfico de la National Library of Medicine (U.S.A. Dept. of Health & Human Services) correspondiente a los años 1967 a 1992.

En la estrategia de búsqueda se revisaron los cinco últimos años y se utilizaron como "Keywords" los términos: "Colorectal neoplasm", "liver neoplasms", "lung neoplasms" y "tumor markers, biological" en estudio único o combinado. Se obtuvieron algo más de 7.500 citas bibliográficas y se seleccionaron los trabajos más relevantes de los que inicialmente se obtuvo su abstrac.

Dada la magnitud y dispersión de la primera búsqueda, se realizó una segunda utilizando como fuente el INDEX MEDICUS (I.M.) de 1991 y 92 y el CUMULATED I.M. de 1989 y 90. Se sondearon las Keywords:

- TUMOR MARKERS, BIOLOGICAL (Analysis, Blood, Diagnostic Use, Immunology, Isolation & Purification, Metabolism, Standards).
- COLORECTAL NEOPLASM (Blood, Classification, Complications, Diagnosis, Epidemiology, Etiology, Immunology, Mortality, Pathology, Physiopathology, Prevention & Control, Radionuclide Imaging, Surgery, Therapy.
- LIVER NEOPLASMS: Secondary

En este segundo rastreo bibliográfico se revisaron 2.700 citas de las que se seleccionaron ≈ 470 y se obtuvo el artículo de ≈ 340 (72%).

MATERIAL Y METODO

La tercera y última búsqueda ha estado dirigida a la adquisición de las novedades más recientes. Se examinó el CURRENT CONTENT del año en curso. A esto se añaden las propias citas encontradas en los artículos revisados. La investigación bibliográfica se dio por concluida en Abril de 1992.

MATERIAL ICONOGRAFICO

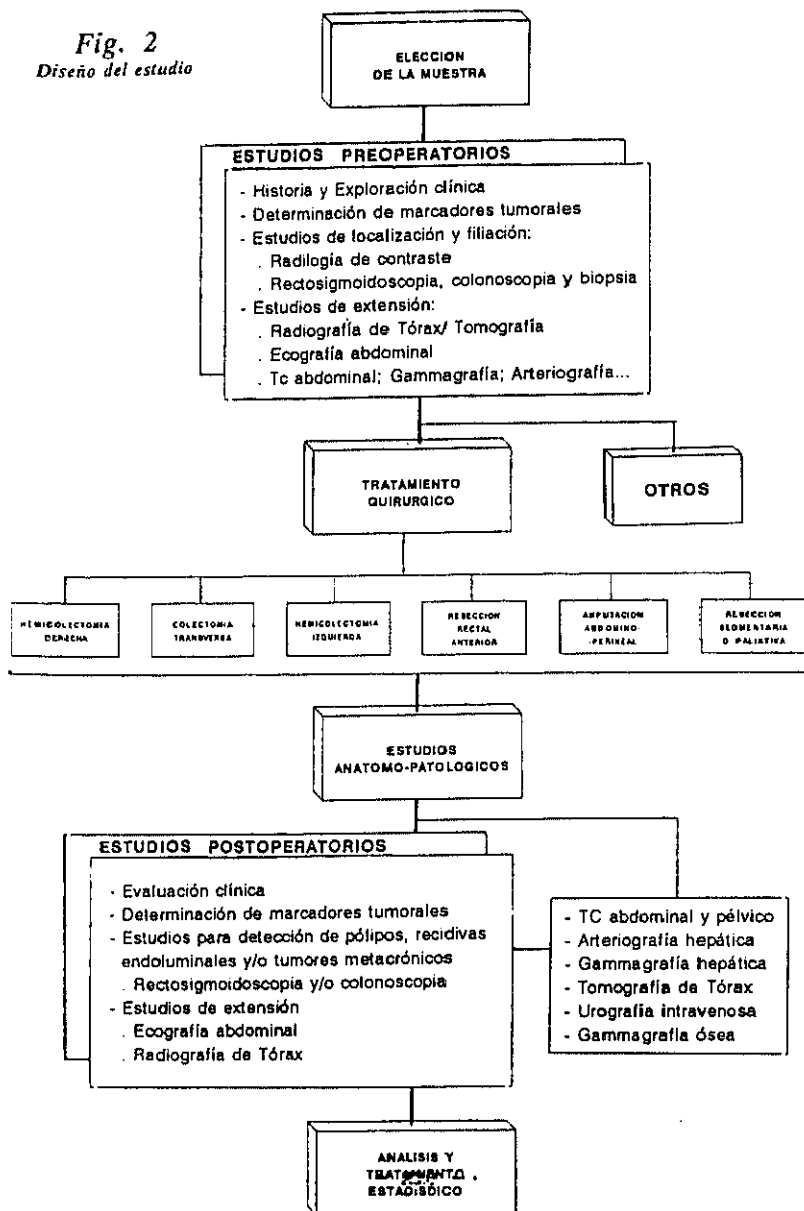
- Anatomía Patológica: Macro y microscopía óptica:
 - . Archivo Servicio de Cirugía I (Prof. Dr. Fernández-Represa, H. U. San Carlos)
 - . Colección particular Prof. Dr. Oliva Aldamiz, Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Cortesía del Dr. Rodríguez Barbero.
- Radiografía, Enema opaco, Ecografía abdominal:
 - . Archivo personal.

SINOPSIS DEL ESTUDIO

Dada la naturaleza del estudio: Seguimiento del Cáncer colorrectal postcirugía oncológica; del abordaje del mismo: Estudio mediante marcadores biológicos y, de su objetivo: Descubrimiento precoz de recaídas locorregionales y/o metástasis, era obligado definir los criterios diagnósticos que nos permitieran evaluar objetivamente cada uno de estos parámetros.

Para ello diseñamos una batería de pruebas analíticas y estudios complementarios de diagnóstico que distribuímos del siguiente modo (Fig. 2):

Fig. 2
Diseño del estudio



I. ELECCION DE LA MUESTRA

Tras un estudio estadístico preliminar de la variable objeto de estudio y siguiendo el principio de equiprobabilidad del muestreo al azar, se llegó a la conclusión de que el tamaño muestral necesario y suficiente para obtener resultados significativos debía estar comprendido entre $N = 106$ y 115 .

Nuestra muestra poblacional presentó un tamaño de $N = 111$ con una distribución por edades que se ajustó a un rango de 34-90 años, con media $\bar{x} = 66.83$ y desviación estándar $s = 12.09$. Por sexo encontramos una proporción de 47.75% hombres y 52.25% mujeres.

Todos los enfermos que integran este estudio fueron remitidos al Servicio de Cirugía I, desde sus Centros de atención primaria o desde los Servicios de Medicina Interna o Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Carlos. En más del 90% de los casos, estos pacientes habían sido previamente diagnosticados de carcinoma colorrectal.

II. ESTUDIOS PREOPERATORIOS

Todos los enfermos fueron estudiados con el siguiente protocolo:

1. HISTORIA Y EXPLORACION CLINICA.

Desde el punto de vista clínico, analizamos la sintomatología presentada y completamos la anamnesis, prestando especial atención al estudio de:

- . Factores predisponentes, en especial, antecedentes personales y/o familiares de poliposis, enfermedad inflamatoria intestinal y neoplasia intestinal previa o lesiones preneoplásicas.

- . Despistaje de enfermedades con factor genético de riesgo aumentado: Síndrome de Gardner, de Turcot, Síndrome hereditario de cáncer de colon no asociado a poliposis.

- . Intercurrencia de otros factores epidemiológicos: Dietéticos, colecistectomía previa, inmunosupresión, etc.

Realizamos sistemáticamente una exploración clínica completa, prestando particular atención a la palpación abdominal (presencia de masas, organomegalias...) y al tacto rectal (existencia de tumoración palpable, tamaño y distancia al margen anal, presencia de sangre...)

A los datos clínicos añadimos los procedentes de determinaciones bioquímicas destinadas a conocer el funcionamiento de los diferentes parénquimas.

Análítica de Sangre.

Las determinaciones se realizaron por la mañana en ayunas a partir de una extracción de sangre venosa.

Previo centrifugación de la sangre y sin adición de anticoagulante, se obtuvo el suero para análisis inmediato, o bien se sometió a congelación (-20°C) hasta su procesado.

Las muestras se analizaron con un equipo automático HYTACHI.

* Estudio hematológico:

- . Serie Roja: . Recuento y morfología de hematíes.
 - . Hemoglobina (Hb)
 - . Hematocrito (Hto)
 - . Volumen Corpuscular Medio (VCM)
 - . Hemoglobina Corpuscular Media (HCM)
 - . Concentración de Hb Corpuscular Media (CHCM)
 - . Velocidad de Eritrosedimentación (VSG)
- . Serie Blanca: Morfología, Fórmula y Recuento.
- . Serie Plaquetaria: Morfología y Recuento.

* Estudios de Coagulación:

- . Tiempo de Hemorragia
- . Tiempo de Coagulación
- . Tiempo de Protrombina
- . T.P.P.A.
- . Actividad de Protrombina

* Estudios Bioquímicos:

- . Glucosa.
- . Bilirrubina total y directa.
- . F.A.
- . LDH.
- . GOT.
- . GPT.
- . GGT.
- . Urea.
- . Creatinina.
- . Colesterol (CHOL).
- . Triglicéridos (TGs).
- . Proteínas totales.
- . Fracciones del proteinograma.

Analítica de Orina.

El procesado de la muestra se realizó en un equipo multianalizador. Se examinó la presencia de sustancias anormales y el sedimento citobacteriológico.

2. DETERMINACION DE MARCADORES TUMORALES
DE DIAGNOSTICO.

En la Unidad de isótopos y con una extracción de sangre venosa en ayunas, se obtenía una muestra de 10 ml. para la determinación de los siguientes marcadores tumorales.

Marcadores Antigénicos

- Marcadores Oncofetales:
 - . Antígeno Carcinoembrionario (CEA)
 - . Alfa-fetoproteína (AFP)
- Determinantes antigénicos que reaccionan con Anticuerpos Monoclonales:
 - . Antígeno Carbohidratado asociado al cáncer Gastrointestinal (GICA ó Ca 19.9)
 - . CA 125
 - . CA 50

Enzimas y Marcadores enzimáticos.

- . Transaminasa Glutámico Oxalacética (GOT)
- . Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT)
- . Gamma-Glutamil-Transpeptidasa (GGT)
- . Fosfatasa alcalina (FA)
- . Láctico Deshidrogenasa (LDH)
- . Fosfohexosa Isomerasa (PHI)

Enzimas y Marcadores enzimáticos.

. Albúmina

. Globulinas:

- Alfa 1

- Alfa 2

- Beta

- Gamma

METODOS DE DETERMINACION

Marcadores Antigénicos

Las determinaciones de CEA y AFP se realizaron mediante una técnica inmunoenzimática basada en un sistema de doble anticuerpo (sandwich).

En suma, esta compleja técnica consiste en incubar las muestras de suero problema a una temperatura de 56°C durante 30 minutos- con microesferas cubiertas de dos anticuerpos monoclonales, uno de ellos marcado con peroxidasa, el otro capaz de reaccionar con la sustancia que queremos determinar. Una vez que se produce la reacción se procede al lavado e incubación de las esferas con sustrato de ortofenilendiamina (OPD). El color que se produce es un reflejo de la cantidad de anticuerpos monoclonal-peroxidasa unido a las esferas, cuya intensidad se lee a 492 nm, siendo una medida directa de la concentración de sustancia problema (358).

Para la determinación se requiere la confección de una curva standard de calibración, mediante la utilización de concentraciones conocidas de la sustancia a determinar (359).

MATERIAL Y METODO

La dosificación sérica o plasmática de CA 19.9, antígeno asociado a cáncer gastrointestinal (GICA), se realizó por el método inmunoradiométrico. Para ello empleamos esferas de poliestireno a las que se encuentran fijados los anticuerpos murinos anti-GICA.

El proceso se verifica en dos fases. En la primera, el GICA se fija en fase sólida al anticuerpo; en la segunda, el anticuerpo monoclonal anti-GICA marcado fija el complejo GICA-anticuerpo en las esferas. La cantidad de anticuerpo marcado unido a la fase sólida es directamente proporcional a la cantidad de GICA presente en la muestra calculándose los resultados mediante una curva standard o curva patrón (32).

Enzimas y Marcadores enzimáticos.

Su determinación se realiza por medio de reacciones bioquímicas en aparatos autoanalizadores, que cuantifican el sustrato a una temperatura y longitud de onda determinada (habitualmente 37° C y 405 nm.).

Proteínas séricas y Marcadores proteicos.

Las proteínas totales se determinaron por refractometría; las fracciones del proteinograma (albúmina, alfa-1 globulina, alfa-2 globulina, beta globulina y gamma globulina) fueron separadas electroforéticamente, utilizando acetato de celulosa .

3. ESTUDIOS DE LOCALIZACION Y FILIACION

RADIOLOGIA DE CONTRASTE

El examen radiológico del intestino grueso utilizando contraste baritado es una exploración que, cuando el paciente ha sido bien preparado, alcanza una precisión diagnóstica del 80-85%; cifras que pueden incrementarse hasta el 90% si se efectúa con doble contraste.

En nuestros enfermos la preparación del colon se realizó con la siguiente pauta:

- Dos días antes de la exploración el enfermo siguió una dieta blanda pobre en residuos.
- El día anterior a la exploración siguió una dieta líquida y se le administró un laxante suave de contacto (medio frasco de X-PREP a las 14 horas y el otro medio a las 18 horas).
- El mismo día de la exploración se prescribió una dieta ligera en desayuno y comida, administrando posteriormente enemas de limpieza con agua templada, que se aplicaron lentamente para evitar la aparición de espasmos y distensión y en número suficiente (variable según los enfermos) para obtener una exploración adecuada.

En algunas ocasiones fue necesario administrar medicación para inhibir la motilidad gastrointestinal o para relajar segmentos espásticos y del colon, hecho que fue particularmente útil en la diferenciación de estenosis orgánica y funcional.

El contraste radiológico que se empleó fue GASTROGRAFIN con un volumen medio de infusión de 50 dl. En todo momento se tuvo presente no elevar la columna de contraste

MATERIAL Y METODO

más de 1 m. por encima del plano del enfermo, con lo que se obtuvo una presión hidrostática suficiente para la repleción colónica pero no excesiva.

El examen radiológico se realizó con alto kilovoltaje (por encima de 100 Kv). Esta técnica, al reducir proporcionalmente el tiempo de exposición, permite una mayor nitidez de los contornos, aspecto éste imprescindible para un correcto estudio de las pequeñas erosiones mucosas superficiales y para individualizar unas asas de otras.

La toma de imagen se efectuó con distintas fases de repleción y en diferentes proyecciones, lo que permitió el estudio de todos los tramos del intestino grueso obviando la superposición de los segmentos vecinos. El área cecal y en ocasiones las flexuras hepática y esplénica fueron las de más difícil visualización. Para demostrar pequeños pólipos el grado de precisión diagnóstica disminuyó ostensiblemente, pero para pólipos mayores de 1 cm, que son los que tienen mayor importancia clínica, este estudio resultó ser igualmente satisfactorio.

Destaquemos, por último, la importancia de practicar previamente y de forma sistemática, radiografías simples de abdomen, que permiten detectar una serie de alteraciones fundamentales para el diagnóstico, que no van a ser evidentes en una fase posterior, con el colon ya pleniificado de material de contraste.

RECTOSIGMOIDOSCOPIA, COLONOSCOPIA Y BIOPSIA

El empleo de la rectosigmoidoscopia y colonoscopia con toma de biopsia han revolucionado el campo del diagnóstico y la terapéutica de las enfermedades intestinales y en particular de la patología tumoral.

Para ambas exploraciones es fundamental mantener el tracto intestinal libre de restos fecales. Con este fin sometimos a nuestros pacientes a un protocolo de preparación, semejante al empleado en la exploración radiográfi-

MATERIAL Y METODO

ca de contraste consistente en una dieta baja en residuos tres días antes del examen, enemas de limpieza y laxantes suaves. En general no fue preciso realizar sedación farmacológica, ni el uso de antiespasmódicos, salvo en algún caso aislado de enfermedad diverticular o espasmos intestinales muy dolorosos.

La rectosigmoidoscopia fue la técnica de elección siempre que el tramo digestivo a registrar estuviera a su alcance (unos 25 cms). Previo a la exploración se practicó inspección anal en busca de posible patología satélite (fisuras, fistulas, abscesos,...) y, tacto rectal que en un 60% de los casos de nos brindó información adicional sobre consistencia, volumen y otras características organolépticas del tumor. La anoscopia, completó en fin el examen preliminar.

Para la exploración colonoscópica se emplearon los modelos OLIMPUS PF 10 I, CF LB 3R Y FUGINON COL LP. Su indicación fue prescrita para cumplir los siguientes objetivos.

- 1.- Detectar la existencia de una lesión cuando existió sospecha clínica y la radiología fue negativa o dudosa
- 2.- Confirmar una lesión detectada radiográficamente, valorando su extensión y grado de evolución o para conocer la naturaleza benigna o maligna de lesiones localizadas.
- 3.- Contribuir a la detección de lesiones múltiples, y de lesiones asociadas a tumor (vg. divertículo-cáncer, pólipo-cáncer (Fig. 3).
- 4.- Averiguar el origen de rectorragias o melenas para detección precoz del cáncer colorrectal.
- 5.- En el estudio postoperatorio para control evolutivo de los casos de recidiva tumoral local.

MATERIAL Y METODO

Una vez localizadas las lesiones se procedió a la toma de biopsia por cuadrantes, siendo fijado el material resultante en formol al 10% y remitido al Servicio de Anatomía Patológica para su ulterior procesamiento.

En los casos en los que existieron pólipos en escaso número la colonoscopia cumplió un doble cometido diagnóstico y terapéutico, realizándose la polipectomía mediante asa de diatermia o electrocoagulación.

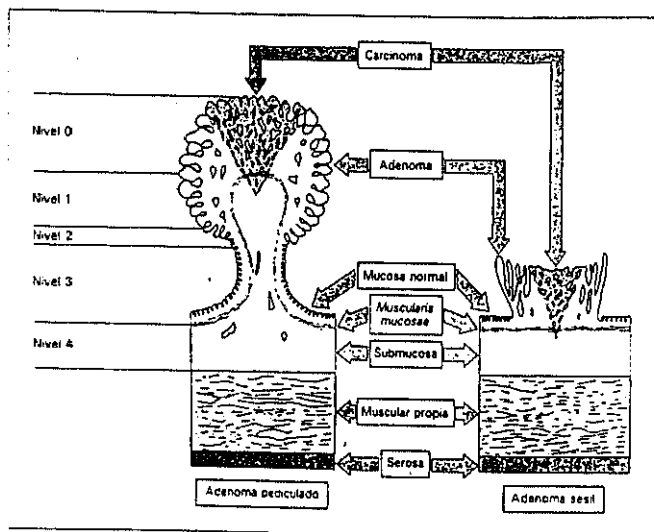


Fig. 3

Niveles de invasión tumoral en un adenoma pediculado y en uno sesil.

Las áreas sombreadas en el vértice representan zonas de adenocarcinoma.

(Tomado de MORENA MADRIGAL E, ref. 132, a su vez modificado de HAGGITT et al)

4. ESTUDIOS DE EXTENSION

ECOGRAFIA ABDOMINAL

En los estudios preoperatorios se realizó con el fin de obtener información acerca del grado de diseminación tumoral y en particular para determinar y localizar metástasis hepáticas. De su positividad dependería el abordaje quirúrgico (radical o paliativo) y el pronóstico del enfermo.

Se emplearon dos modelos de ecógrafos de similares características (GENERAL ELECTRICA RT-3000 Y PHILIPHS SDU-3000) equipados con un sistema de trasducción sensorial de 3,5 y 5 Mhz.

Para la exploración se preparó al enfermo con 12 horas de ayuno, se efectuaron cortes seriados transversales, longitudinales y oblicuos del hígado, vías biliares, páncreas, riñón y sistema excretor renal.

Al visualizar imágenes focales se procedió a determinar su ecoestructura y definir localización y tamaño. La presencia de ascitis al flotar las asas en el líquido, dificultó la exploración del retroperitoneo, sin que ello fuera en detrimento de la observación hepática.

RADIOLOGIA DE TORAX

El empleo de proyecciones ortogonales (PA y lateral) y eventualmente tomografías, nos permitió evaluar el parénquima pulmonar y descartar la presencia de metástasis.

Además de estos dos medios de diagnóstico se realizaron exploraciones especiales (TC abdomino-pélvico, gammagrafía ósea, arteriografía hepática...) para confirmar o descartar una sospecha clínica fundada.

III. TRATAMIENTOS QUIRURGICOS

Cuando el tumor es resecable, el único tratamiento con fines curativos es la extirpación quirúrgica. Se practicó, en este sentido, resección oncológica, técnica que supone, además de la exéresis del tumor con límites proximal y distal de seguridad de al menos 2 cm la resección del mesentéreo con los vasos sanguíneos y ganglios linfáticos tributarios al territorio resecado.

Previo a la intervención electiva se evaluó el estado cardiorrespiratorio, renal e hidroelectrolítico del enfermo, pruebas que se adjuntaron a las determinaciones bioquímicas, hematológicas y de coagulación para completar el estudio preoperatorio.

También se practicó de forma prioritaria una preparación cuidadosa del tracto colorrectal para disminuir las complicaciones quirúrgicas. Para ello se procedió con la siguiente pauta:

1. Dieta pobre en residuos tres días antes de la intervención. Dieta líquida 24 hs. antes.
2. Laxantes y/o enemas para limpieza mecánica del colon. Habitualmente X-PREP vía oral 16 hs. antes de la intervención y enemas CASEN repetidos hasta que el efluente fecal fuera limpio.
3. Profilaxis antibiótica con:
 - . Neomicina (1 gr. p.o.) + Eritromicina (1 gr. p.o.). En dosis repartidas a las 13, 14 y 23 hs. del día anterior a la intervención.
 - . Cefonid (1 gr. i.v.) 30 min. previos a la cirugía y a las 24 hs. de la intervención.

MATERIAL Y METODO

. Metronidazol (500 mgrs. i.v.) 30 min. antes de la intervención y 500 mgrs en dosis repetidas a las 8, 16 y 24 hs. postcirugía.

4. Valoración del riesgo de enfermedad tromboembólica y profilaxis anticoagulante si fuera necesario

EXTENSION DE LA RESECCION

Varía según la localización y extensión del tumor y la situación clínica del paciente.

En la figura 4 se exponen los diferentes tipos de resección estandarizados para el tratamiento del cáncer colorrectal y que empleamos:

- . Hemicolectomía derecha
- . Colectomía transversa
- . Hemicolectomía izquierda
- . Resección rectal anterior
- . Resección abdomino-perineal
- . Resección segmentaria
- . Resección paliativa

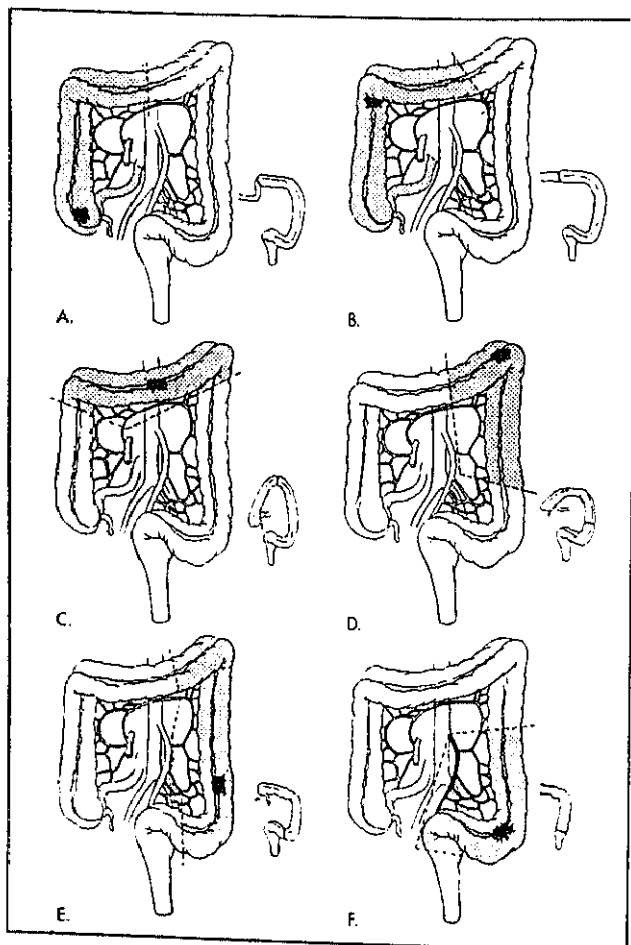


Fig. 4
 Distintas opciones terapéuticas en Carcinoma de colon
 (A y B: Hemicolectomías derechas; C: Colectomía transversa;
 D, E y F: Hemicolectomías izquierdas)
 (COHN I, NANCE F, ref. 181)

Las distintas posibilidades terapéuticas y su indicación se recogen en los siguientes esquemas:

Carcinoma de Colon (Fig. 5)

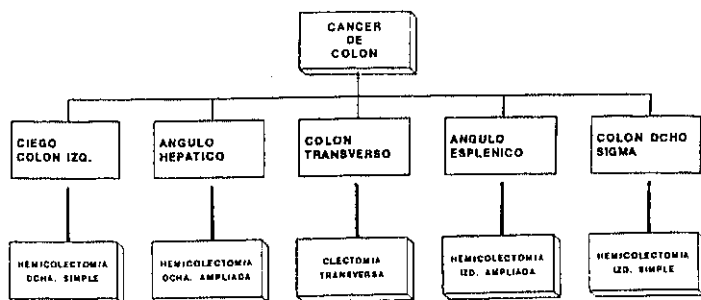


Fig. 5
Opciones terapéuticas
para el adenocarcinoma de colon

En todo momento se tuvieron presente tres principios básicos en el abordaje quirúrgico de los tumores de colon:

1. Aislamiento del tumor mediante compresas y ligadura de la luz intestinal proximal y distal. Esta maniobra quirúrgica tiene el objeto de evitar las siembras tumorales endoluminales y parece disminuir el índice de recidivas locales en el propio intestino grueso.
2. Ligadura precoz del pedículo vascular del segmento intestinal a reseñar. Se realizará precozmente en la arteria y posteriormente en las vías de drenaje venoso del tumor. Teóricamente esto impedirá la migración endovenosa de células procedentes del tumor primario.

3. Realización de la anastómosis intestinal con colon bien vascularizado y sin dejar la sutura a tensión.

Carcinoma de recto

Para plantear su estrategia terapéutica consideramos el recto dividido en tres segmentos, tomando como punto de referencia la línea pectínea (Fig. 6).

- . Tumores de tercio inferior: Situados desde la línea pectínea hasta 5cm. por encima.
- . Tumores de tercio medio: Entre 5-10 cm.
- . Tumores de tercio superior: situados entre 10 y 15 cm. por encima de la mencionada línea.

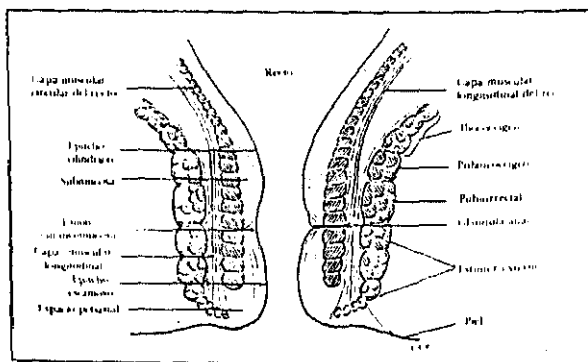


Fig. 6
Corte esquemático del suelo de la pelvis a nivel del canal anal
(PARKS A & THOMSON J, ref. 282)

MATERIAL Y METODO

Las modalidades terapéuticas que empleamos en los tumores rectales quedan reflejados en la figura 7.

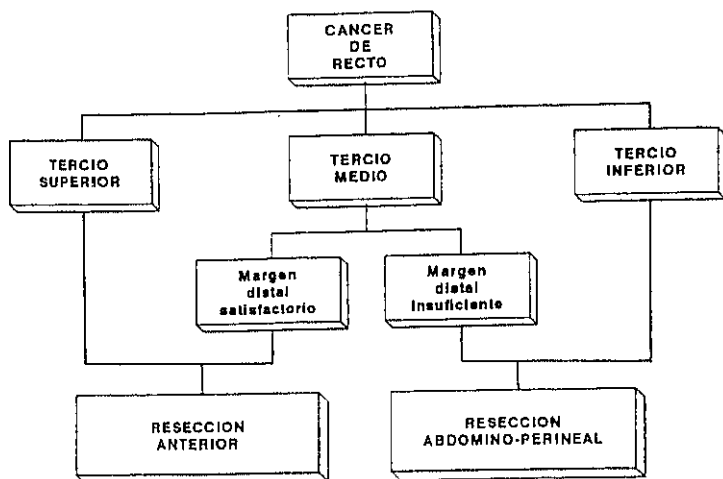


Fig. 7
Opciones terapéuticas
para el adenocarcinoma de recto

MATERIAL Y METODO

Los casos con metástasis hepática única inicial pudieron ser abordados quirúrgicamente con una resección potencialmente curativa.

Para los casos irresecables fue necesario practicar resecciones paliativas de los cuadros oclusivos o, eventualmente, de los síndromes hemorrágicos.

Cuando inicialmente se demostró diseminación metastásica del tumor se propusieron tratamientos paliativos con Radioterapia o Quimioterapia con 5 fluoracilo.

IV. ANATOMIA PATOLOGICA

Los estudios histopatológicos se realizaron a partir de dos tipos de muestras:

- Biopsia endoscópica.
- Pieza de resección.

BIOPSIA ENDOSCOPICA

La biopsia intestinal obtenida previa colonoscopia y fijación inmediata en formol, fue sometida a inclusión en parafina para poder ser procesadas con cortes histológicos.

La información aportada por esta técnica nos permitió la confirmación del diagnóstico y filiación del tipo tumoral, así como establecer la naturaleza y origen histológico en las piezas de polipectomía.

Fue importante en este último caso estudiar cuidadosamente el pedículo y especialmente la base de implantación, dado que si estaba infiltrada o el pólipo era sesil y sus límites quirúrgicos estaban afectados debió ampliarse la resección.

PIEZA DE RESECCION ANATOMICA

El análisis anatomopatológico de la pieza de exéresis quirúrgica, fué abordado con una doble perspectiva, macro y microscópica:

Estudios macroscópicos

Proporcionaron una descripción morfológica de la masa tumoral (consistencia, ulceración, focos de necrosis, ...) , así como sus límites de diseminación e infiltración directa a órganos vecinos.

De la pieza reseçada se seleccionaron muestras de la mucosa neoplásica, de las lesiones acompañantes (ulceras, pólipos...) y de los límites quirúrgicos proximal y distal. De igual modo, se procesaron todos los ganglios linfáticos que con una minuciosa disección se encontraron e independientemente se analizaron los anillos de resección de las zonas de anastomosis (Fig. 8 y 9).



Figs. 8 y 9

*Piezas de resección de adenocarcinoma de colon
Crecimiento excrecente (arriba) y crecimiento anular infiltrante (abajo)*

Estudios microscópicos

La valoración de los aspectos citológicos y arquitecturales de la neoplasia se realizó con las siguientes técnicas de tinción:

Hematoxilina-eosina.

1. Tinción de los cortes con hematoxilina durante 3 a 5 minutos lavando posteriormente para arrastrar el exceso de colorante.
2. Diferenciación por el alcohol-ácido durante unos segundos y lavado en agua durante 5-10 minutos para la obtención de una coloración azul.
3. Tinción de la muestra con una solución alcohólica de eosina (0,5 gr. de eosina en 100 cc de alcohol de 70° durante 2-3 minutos, eliminando el exceso de colorante mediante un baño en alcohol de 95° y unas gotas de eosina durante 30 segundos.
4. Finalmente se pasa por dos baños consecutivos de alcohol de 95° durante 3 minutos y otros dos de alcohol absoluto igual tiempo. Se aclara con xilol o toluol y se procede a su montaje en bálsamo.

Técnica de PA-Schiff (PAS).

La técnica PAS (Acido peryódico-Reactivo de Schiff) es un procedimiento en dos tiempos basado en la aplicación a la histología de dos reacciones químicas sucesivas

En la primera etapa, al tratar los cortes que contienen glucógeno con ácido peryódico, ambos miembros de cada grupo glicol (-CHOH-CHOH-) obtienen un grupo aldehído (-CHO), de manera que la cadena polisacárida del glucógeno se transforma en una cadena polialdehídica.

La segunda etapa consiste en tratar los cortes con un reactivo para aldehidos; se trata de un colorante denominado fucsina básica, que puede aclararse con ácido sulfuroso, que empleado así se conoce como "reactivo de Schiff". Los aldehidos se combinan con el reactivo para producir un complejo púrpura o magenta, fácil de observar con el microscópio.

El proceso minutado es el siguiente:

1. Hidratación de los cortes y posterior colocación durante 5 minutos en ácido peryódico.
2. lavado con agua corriente y agua destilada e inmersión en el reactivo de Schiff (fucsina básica; agua destilada 200 ml; ácido clorhídrico N 20 ml; bisulfito sódico anhidro 1 gr) durante 15 minutos y, baño en ácido sulfuroso durante 2 min.
3. Por último, se lavan los cortes rápidamente con agua corriente, se deshidrata en alcohol, se aclaran y se procede a su montaje.

Coloración tricrómica de Masson

1. Inmersión de los cortes en agua para, posteriormente incluirlos en una solución acuosa al 5%, durante 30 minutos a 50°C.
2. Coloración con hematoxilina (30 minutos, 50°C) y lavado con agua destilada.
3. Diferenciación en alcohol-ácido pícrico hasta que sólo los núcleos aparezcan teñidos y lavado en agua corriente. A continuación se tiñen los citoplasmas con fucsina-ácido acético y de nuevo se

MATERIAL Y METODO

procede a diferenciar, esta vez en ácido fosfo-molibdico al 1% (5 minutos, T° ambiente). De este modo queda decolorada la colágena, dejando teñidos los citoplasmas de rojo.

4. Coloración con azul de anilina en ácido acético al 2,5% durante 2-5 minutos, lavando después en agua destilada y diferenciando con ácido acético al 0,1% en alcohol absoluto para eliminar el exceso de colorante.

5. Por último, se sumerge el corte durante 30 min en ácido acético al 0,1% en alcohol absoluto, se pasa por alcohol absoluto, xileno y se procede al montaje.

Como resultado de esta técnica los núcleos se teñirán de azul, los citoplasmas de rojo, las fibras musculares de rojo intenso, la colágena de azul intenso y la mucina de azul pálido.

V. ESTUDIOS POSTOPERATORIOS

Se realizó en cada paciente un protocolo de seguimiento postoperatorio - trimestral en los dos primeros años, semestral el tercer año y anual a partir de este momento - consistente en la valoración de:

1. Estado clínico del enfermo.
2. Determinación de marcadores tumorales.
3. Estudios para detección de pólipos, recidivas endoluminales y/o tumores metacrónicos:
 - Rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia.
4. Estudios para valoración de la extensión a distancia:
 - Ecografía abdominal.
 - Radiografía de Tórax.

El primer estudio, realizado a los tres meses de la intervención, aportaría los datos básicos de referencia para el seguimiento postoperatorio, al considerar que la media de los valores obtenidos en aquel momento era representativa de una población con cáncer colorrectal reseca-do oncológicamente y, por tanto, teóricamente libre de tumor.

Las variaciones posteriores serían consideradas en relación a estos valores medios, dadas las características homogéneas de la población analizada.

MATERIAL Y METODO

El estudio postoperatorio, básicamente superponible al practicado preoperatoriamente, estuvo complementado por una serie de pruebas de diagnóstico específico que se realizaron de forma electiva para confirmar o descartar una sospecha diagnóstica:

- Tac abdominal y pélvico.
- Arteriografía hepática.
- Gammagrafía hepática.
- Urografía intravenosa.
- Gammagrafía ósea.

VI. ANALISIS Y TRATAMIENTO ESTADISTICO

Bases de datos y Programas informáticos

Para el procesado de datos se utilizaron cinco programas informáticos:

- Programa de investigación biomédica SIGMA y RSIGMA como base de datos y tratamiento estadístico.

Para el almacenamiento de datos se confeccionó una ficha tipo con las variables de estudio. Estas fichas se distribuyeron en dos ficheros encadenados. En el primero se recogieron los datos generales del enfermo y las revisiones de los dos primeros años. En el segundo, una ficha resumen hasta ese momento y las revisiones anuales hasta completar los cinco años de tratamiento (Figs. 10, 11 y 12).

- HARVARD GRAFICS 3.0, PAINT BRUS y FLOW para la confección de gráficos a partir de los datos elaborados por el programa RSIGMA.

SIGMA Ficha: 69	LLEN	Base 1

1.-DATOS GENERALES

NOMBRE: _____		tfno: ?
N° HOSPITAL: ?		Fecha: ? / ? / ?
EDAD: ?	SEXO: ?	
LOC. TUMOR: ?	INTERVENCION: ?	
Tipo tumor: ?	DIFERENCIACION: ?	
DUCES: ?	INFILTRACION: ?	
	POLIPOS: ?	Tipo Pólipo: ?
MHEPAT: ?		
MPULM: ?	MO: ?	
Fecha Exitus: ?	SUPERVIVENCIA (meses): ?	

SIGMA Ficha: 69	LLEN	Base 1

2.-ANALITICA PRE-OPERATORIA

PROT: ?	ALB: ?	ENZIMAS GOT: ?
	Al: ?	GPT: ?
	A2: ?	FA: ?
	BETA: ?	LDH: ?
	GAMMA: ?	PHI: ?
		GGT: ?
MARCADORES CEA: ?		
AFP: ?		
CA 19-9: ?		
CA 50: ?		
CA 125: ?		
EXITUS: ?		
COMENTARIOS:		

Figs. 10 y 11

Base de datos

*Modelo de ficha con claves de filiación del enfermo y estudios anatómo-clínicos (arriba)
Ficha con estudios bioquímicos preoperatorios (abajo)*

SIGMA Ficha: 69		LLEN		Base 1	
3.-REVISION P1.					
FECHA: ? /? /?					
PROTEINAS:?	Alb.:?	ENZIMAS GOT:?			
	A1:?	GPT:?			
	A2:?	FA:?			
	Beta:?	LDH:?			
	Gamma:?	PHI:?			
		GGT:?			
MARCADORES CEA:?					
AFP:?					
CA19.9:?					
CA 50:?					
CA 125:?					
ECO:?	END:?	POL:?	MO:?		
MUERTE:?		MP:?			
COM:					

Fig. 12

Ficha de revisiones

(Las revisiones se realizaron trimestralmente los dos primeros años, semestralmente el tercer año y, anualmente a partir de este momento hasta completar los cinco años de seguimiento).

Estudios estadísticos

Antes de abordar el estudio de los marcadores tumorales (MT) y su comportamiento en el cáncer colorrectal operado, nos pareció obligado someter a consideración los descriptores epidemiológicos que configuraron nuestra muestra poblacional.

Este estudio, básicamente descriptivo, tenía como finalidad conocer si el grupo de estudio tenía características homogéneas, y caso de confirmarse, estar legitimados para considerarlo en su conjunto y poder extrapolar las conclusiones al universo poblacional. Para ello se evaluaron los siguientes parámetros en estudio único o combinado:

1. Edad
2. Sexo
3. Localización tumoral
4. Estudios anatomopatológicos :
 - Estadío tumoral
 - Grado de diferenciación
5. Pólipos
6. Tipo de intervención.

En las variables cuantitativas se analizaron las medidas de centralización y dispersión y se calculó el intervalo de confianza para una $p < 0,05$. Esto nos permitía realizar, con una probabilidad del 95%, una inferencia estadística al total de la población.

Dado que la edad en el cáncer colorrectal sigue una distribución normal, aplicamos para los contrastes de hipótesis el test de la t de Student.

En las variables cualitativas los contrastes se establecieron comparando las frecuencias de aparición. Esta comparación de proporciones permitió conocer el nivel de significación estadística de las variables comparadas.

Para completar el estudio descriptivo se realizó un ANALISIS DE SUPERVIVENCIA. Con este fin se confeccionaron unas tablas en donde se consignaron las distintas variables de análisis: Duración, estado, intervalo...

Los enfermos se ordenaron según su duración en el estudio (expresada en meses), y a igualdad de duración, primero los fallecidos. De este modo pudieron calcularse las tasas de supervivencia por intervalo (TS-i) y las de supervivencia acumulada (TS-a):

$$TS-i = \frac{\text{Expuestos al comienzo} - \text{Fallecidos en el intervalo}}{\text{Expuestos al comienzo}}$$

TS-a= TS-a del interv. anterior X TS-i del propio interv.

Una vez completado el estudio descriptivo de la muestra, se analizó cada marcador tumoral con un protocolo de estudio que comprendía los siguientes puntos:

- Estudio Preoperatorio

- . Análisis del grupo de estudio y comparación con el grupo control.
- . Evaluación de las modificaciones del M.T. en presencia y ausencia de metástasis hepática.
- . Relación marcador tumoral / estadio tumoral.
- . Relación marcador tumoral / grado de diferenciación tumoral.

Se analizaron las concentraciones medias preoperatorias del MT con sus medidas de dispersión y coeficiente de variación.

Para poder hacer una estimación estadística al total de la población, se calculó el error standard de la media y se estableció un intervalo de confianza para una probabilidad del 95% ($p < 0,05$).

Dado que los valores de los marcadores tumorales no se ajustan a una distribución normal, como se deduce de la aplicación del test de KOLMOGOROV-SMIRNOV de bondad de ajuste a una normal, no deben usarse para su evaluación los test de normalidad estadística, sino, y en su lugar, una serie de pruebas no paramétricas:

En nuestro estudio elegimos:

- * Para muestras independientes: Test U de MANN-WHITNEY

Esta prueba de homogeneidad para dos muestras independientes la empleamos siempre que hubo necesidad de comparar una variable cuantitativa con una cualitativa con dos categorías.

La prueba evalúa si existen diferencias, en cuanto a las medidas de centralización, en las dos muestras analizadas, (sería el equivalente no paramétrico de la comparación de medias mediante la t de Student) y emplea para ello la suma de rangos y los tamaños de cada muestra. Su formulación es la siguiente:

$$U_1 = n_1 \cdot n_2 + n_1 \cdot (n_1 + 1) / 2 - S_1$$

$$U_2 = n_1 \cdot n_2 + n_2 \cdot (n_2 + 1) / 2 - S_2$$

S_1 = Suma de rangos

S_2 = Tamaños de cada muestra

- * Para muestras pareadas: Test de WILCOXON

Es una prueba que analiza el signo de las diferencias entre dos muestras y la magnitud de rango entre las mismas.

Por tomar en consideración estos dos parámetros presenta mayor sensibilidad que la "prueba de los signos" y al igual que esta debe aplicarse exclusivamente en muestras pareadas.

MATERIAL Y METODO

En los casos en los que se evaluó la influencia del estadio y del grado de diferenciación tumoral en los niveles del marcador tumoral, se realizaron los cálculos en presencia y ausencia de metástasis hepática. Los contrastes de hipótesis en estos casos fueron:

(A-B) vs (C-D) Para el Estadio tumoral

(D) vs (MD) + (I)

Para el Grado de diferenciación

(D) + (MD) vs (I)

D= Bien diferenciado.

MD= Moderador diferenciado

I= Indiferenciado.

El contraste se realizó igualmente con los test de MANN-WHITNEY y de WILCOXON.

- Estudio Postoperatorio

Se analizaron los valores del MT a los tres meses postcirugía, realizando un estudio estadístico análogo al efectuado preoperatoriamente.

Las concentraciones postoperatorias del MT en los casos sin metástasis hepática nos sirvieron como valores de referencia. Inicialmente se tomó como nivel el obtenido a los 30 días, pero la experiencia nos demostró que este tiempo era insuficiente para que el organismo depurara el marcador tumoral y lo llevara a sus niveles teóricamente normales.

Las cifras obtenidas a los tres meses si cumplían este requisito y serían equiparables a valores normales, debido a que potencialmente los enfermos fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico curativo. De este modo cada enfermo se constituía en su propio control.

MATERIAL Y METODO

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio ("Niveles del MT postoperatorio") en el diagnóstico de la enfermedad metastásica hepática, examinamos los siguientes parámetros de análisis:

$$\text{. Sensibilidad: } \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{. Especificidad: } \frac{VN}{FP + VN}$$

$$\text{. Valor Predictivo Positivo: } \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{. Valor Predictivo Negativo: } \frac{VN}{FN + VN}$$

$$\text{. Proporción de Falsos Positivos: } \frac{FP}{FP + VN}$$

$$\text{. Proporción de Falsos Negativos: } \frac{FN}{VP + FN}$$

$$\text{. Diagnóstico Positivo Erróneo: } \frac{FP}{VP + FP}$$

$$\text{. Diagnóstico Negativo Erróneo: } \frac{FN}{FN + VN}$$

MATERIAL Y METODO

Los cálculos se realizaron para el punto de corte:

. MT1= Media muestral de la concentración del MT en el enfermo operado libre de metástasis hepática (x).

. MT2= $\bar{x} + 1s$

	METASTASIS HEPATICA	NO METAST. HEPATICA
+ (MT > MT1)	VP	FP
- (MT < MT1)	FN	VN

Igual para MT2

- Análisis comparativo CEA Preoperatorio/ CEA Postoperatorio.

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles postoperatorios del MT, realizamos un contraste de muestras pareadas Test de WILCOXON) con los niveles del MT pre y postoperatorio en los casos con y sin metástasis hepática.

De los resultados recabados podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

- Relación MT/ Recidiva Regional

Se hizo un seguimiento a cinco años, comparando las cifras del MT en el paciente teóricamente libre de enfermedad tumoral, vs las del enfermo con recidiva regional. Se realizó el estudio completo para el CEA. En el resto de marcadores se hizo un estudio prospectivo.

- Monitorización del MT para detectar la aparición de Metástasis Hepática.

Con el fin de evaluar el interés clínico del MT en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del mismo analizando sus variaciones a lo largo del tiempo, según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del marcador tumoral para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y obtuvimos finalmente una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis.

Esta curva modelo se elaboró analizando las medias de las concentraciones encontradas 3 y 6 meses antes de la aparición de la metástasis y calculando su valor porcentual con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

De este modo queríamos valorar si se podía predecir a corto plazo el comportamiento biológico del cáncer colo rectal en la enfermedad metastásica hepática y establecer en consecuencia, ante elevaciones sugestivas del MT, la indicación de medidas terapéuticas complementarias (quimioterapia intraarterial...)

El empleo de estas medidas precoces -cuando la metástasis es incipiente o, sólo existen micrometástasis- creemos que puede contribuir a erredicar prematuramente la enfermedad metastásica y con ello alargar el tiempo de supervivencia del enfermo con CCR. No obstante, este supuesto de trabajo deberá confirmarse en estudios randomizados a doble ciego que tomen en consideración nuestro modelo de seguimiento y sus conclusiones.

TOMO II

RESULTADOS

1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

RESULTADOS

EDAD DE PRESENTACION

La edad de presentación osciló entre 34 y 90 años (rango 56 años) siendo la media muestral de 66'83 con una desviación típica de 12'09 años, lo que representa un coeficiente de variación de 18'09.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 1,1478. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0'05$ un intervalo de confianza para la media de (64'58 - 69'08) lo que supone, siguiendo los principios de la distribución normal, que en el 95% de los casos la media de edad de presentación para los enfermos con carcinoma colo_{rectal} será de 66'83 $\pm$ 2'24.

EDAD. ESTUDIO POR INTERVALOS.

La distribución de la edad por intervalos demostró que el intervalo de mayor frecuencia de presentación de cáncer colorrectal era el comprendido entre los 70-79 a. con un porcentaje de 36'03 %. Le siguieron en orden decreciente los intervalos comprendidos entre 60-69 años (22'5%) y 50-59 (20'7) (Tabla 1 y Fig. 1)

TABLA 1

Frecuencia de la edad por intervalos

Lic. Inf.	Lic. Sup.	Frec.	%	Frec. Acum.
0	9	0	0	0
10	19	0	0	0
20	29	0	0	0
30	39	2	1.8018	2
40	49	7	6.3063	9
50	59	23	20.7207	32
60	69	25	22.5225	57
70	79	40	36.036	97
80	89	13	11.7117	110
90	99	1	0.9009	111

RESULTADOS

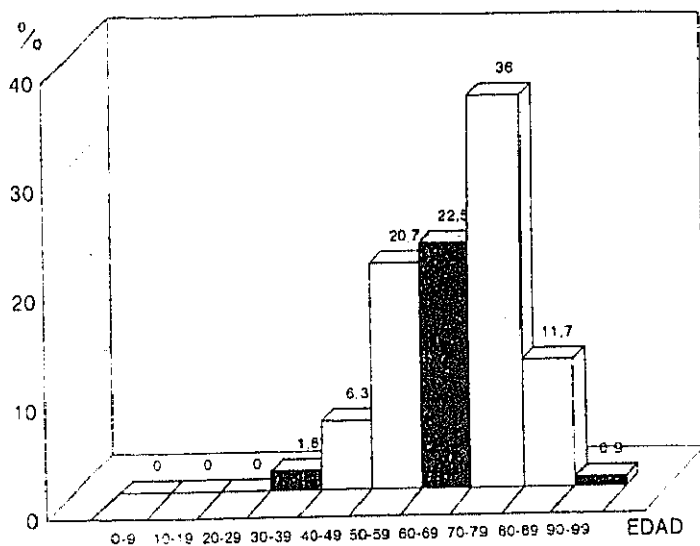


Fig. 1
Distribución de la edad por intervalos

RESULTADOS

Al considerar el histograma acumulado de frecuencias es de resaltar que el 71'18% de los casos se encontraron en el grupo > 60 años, perteneciendo el 28'82% al grupo con edad < 60 años (Fig. 2).

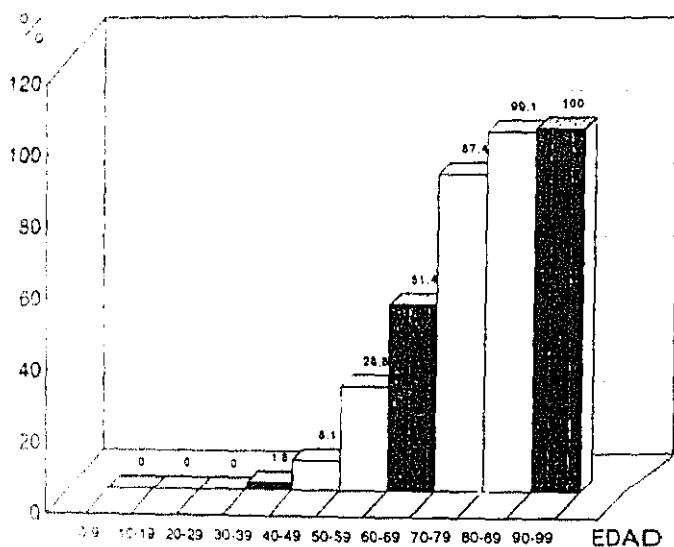


Fig. 2
Histograma acumulado de la frecuencia de edad

RESULTADOS

EDAD/ SEXO/ LOCALIZACION

Comparando las medias de edad (muestras independientes) en función del sexo y localización tumoral, no encontramos diferencias significativas para el cáncer de colon pero sí para el cáncer de recto.

Cáncer de colon.

La media de edad para el varón fue de 66,34 años con desviación típica de 13'10 y error estándar para la media de 2'31.

En la mujer la media fue de 67,79 con desviación típica de 10'72 y error estándar de 1,83.

Al comparar ambas medias obtuvimos un valor de la t de Student de -0,4933, no siendo significativo el contraste.

Cáncer de recto.

En el varón la media de edad fue de 61,85 con $s=11.6$ y error estándar de 2,53.

La media de edad en la mujer fue de 70,5 con desviación típica de 12,15 y error estándar 2,48.

La t de Student fue de -2,4316 siendo el contraste significativo para una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Realizando la comparación de medias de edad (muestras independientes) para cada segmento intestinal, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos excepto para el recto donde se observó una t de Student de -1,9984 siendo el contraste significativo para una $p < 0,1$. (Fig. 3). El contraste para los tumores localizados en ano no pudo realizarse por ser muy limitado el tamaño de las muestras.

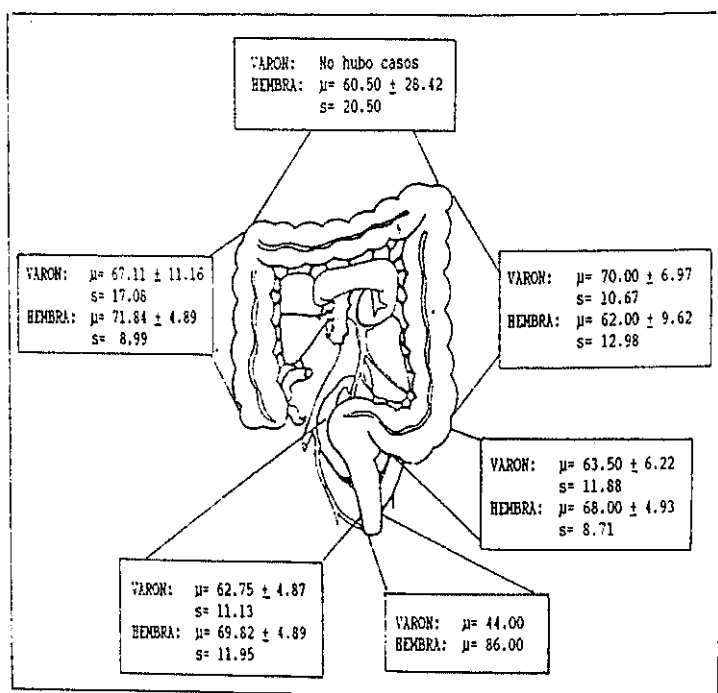


Fig. 3

Relación entre la edad, sexo y localización tumoral para cada tramo intestinal.

(Los valores expresan la muestra poblacional (μ) para una $p < 0.05$ y la desviación típica (s) de la media muestral)

RESULTADOS

EDAD/ ESTADIO DE DUKES.

Relacionamos estos dos estadísticos para tratar de comprobar si los estadios más precoces de la clasificación de Dukes, estaban asociados a una edad media de presentación también más precoz. (Tabla 2 y Fig. 4).

Se obtuvieron los siguientes valores:

TABLA 2

Estadística básica de la Edad en función del estadio						
	MEDIA ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (s)	TAMANO MUESTRAL	MIN-MAX/RANGO	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA
A	62.50	10.55	10	(43-81): 38	17.06	3.43
B	66.86	10.47	46	(46-90): 44	15.20	1.54
C	65.95	13.12	43	(34-86): 52	19.89	2.00
D	66.72	15.24	11	(40-86): 46	22.64	4.59

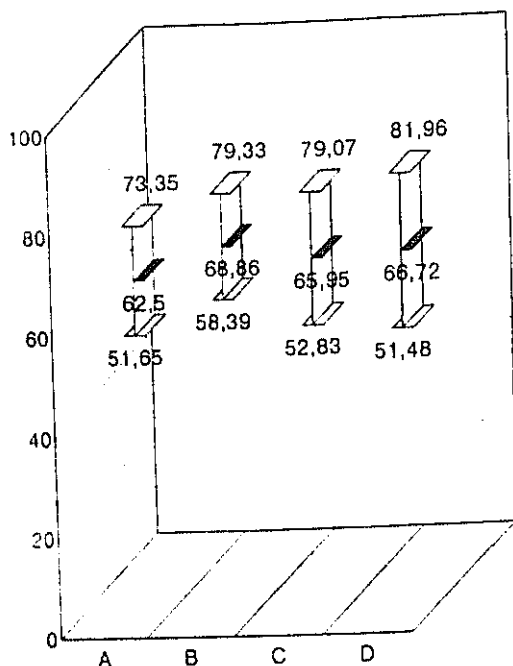


Fig. 4

Edad respecto al estadio tumoral

(Se ha representado la media muestral ($\bar{x}$) y su desviación típica (s))

Realizando una comparación de medias (muestras independientes) agrupando los estadios en A + B ($\mu = 67,73 \pm 2,80$) y C + D ($\mu = 66,11 \pm 3,58$), para una $p < 0,05$, no obtuvimos significación estadística.

RESULTADOS

EDAD/ GRADO DE DIFERENCIACION

Evaluando la edad con respecto al grado de diferenciación tumoral encontramos un nivel de contraste estadísticamente significativo al comparar las medias de los tumores diferenciados y moderadamente diferenciados vs tumores indiferenciados (Tabla 3).

TABLA 3

Estadística básica de la Edad respecto al grado de diferenciación						
	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	TAMAÑO MUESTRAL	MIN-MAX/RANGO	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA
DIFERENCIADO	66.08	10.13	46	(40-90). 50	15.34	1.46
MCD. DIFER.	68.65	12.39	20	(44-81). 40	18.05	2.77
INDIFERENCIADO	81.00	4.35	3	(78-86). 8	5.38	2.51

La t de Student del contraste fue de -2,2461 y el nivel de significación de $p < 0,05$.

EDAD/ METASTASIS PREVIAS.

En los casos en los que se descubrieron metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico, observamos una media de edad de $\mu = 65,04 \pm 5,17$, muy similar a la encontrada cuando no existieron metástasis hepáticas ($\mu = 67,36 \pm 2,54$). El único caso que mostró metástasis pulmonar al comienzo del estudio presentó una edad de 61 años.

No encontramos diferencias significativas al contrastar las medias de los casos con y sin metástasis (Fig. 5)

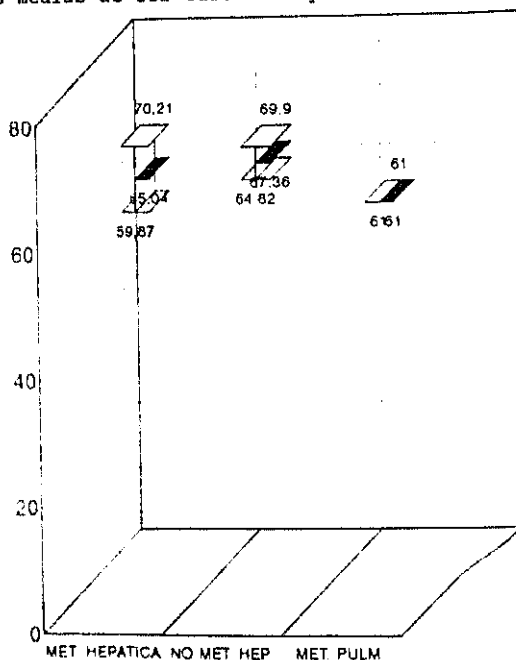


Fig. 5

Edad respecto a la presencia o no de metástasis hepática o pulmonar.
(Se ha representado la media poblacional (μ) para una $p < 0.05$)

SEXO

Del total del grupo con cáncer colorrectal ($n=111$), 53 casos (47,75%) fueron varones y 58 (52,25%) mujeres (Fig. 6).

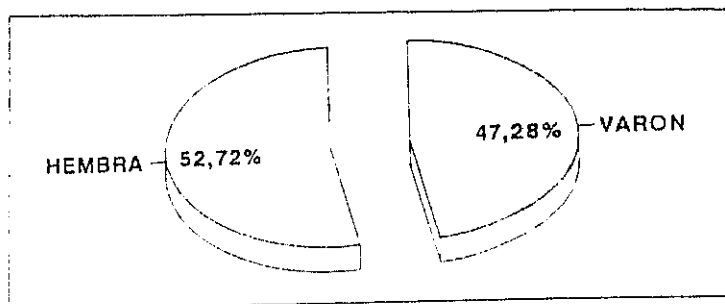


Fig. 6
Porcentaje relativo de sexos
para el Carcinoma colorrectal

RESULTADOS

SEXO/LOCALIZACION TUMORAL

Analizando la proporción de sexos según la localización del tumor primario, no encontramos diferencias significativas ni para la comparación colon vs recto-ano, ni analizando cada segmento intestinal y sexo por separado. (Tabla 4 y Fig. 7).

VARON

NOMBRE	FA	% CASOS
DCBA	9	16.9811
TRANSV	0	0
IZQ	9	16.9811
SIGMA	14	26.4151
RECTO	20	37.7358
ANO	1	1.8868

HEMBRA

NOMBRE	FA	% CASOS
DCBA	13	22.4138
TRANSV	2	3.4483
IZQ	7	12.069
SIGMA	12	20.6897
RECTO	23	39.6552
ANO	1	1.7241

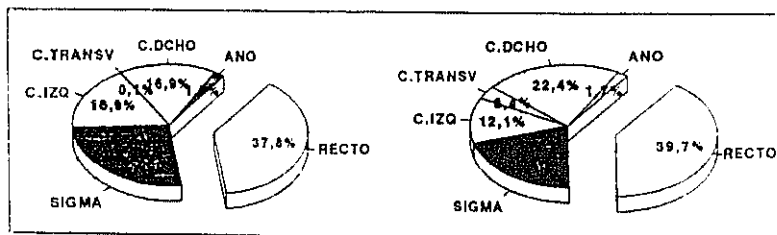


Tabla 4 y Fig. 7
Porcentajes de localización del tumor primitivo
para cada sexo

SEXO/ ESTADIO TUMORAL

Al analizar la influencia del estadio tumoral en el sexo encontramos que en el 46,15% de los varones el estadio más frecuente era el B, seguido por el C (34,61%). Estos porcentajes se invertían al considerar la población femenina (B= 37,93%; C= 43,11%) por lo que efectuamos una comparación estadística de proporciones que resultó ser no significativa (Tabla 5 y Fig. 8).

VARON

NOMBRE	FA	CASOS
A	5	9,6154
B	21	46,1538
C	13	34,6154
D	5	9,6154

HEMBRA

NOMBRE	FA	CASOS
A	5	8,6207
B	12	37,931
C	20	61,1114
D	6	18,3469

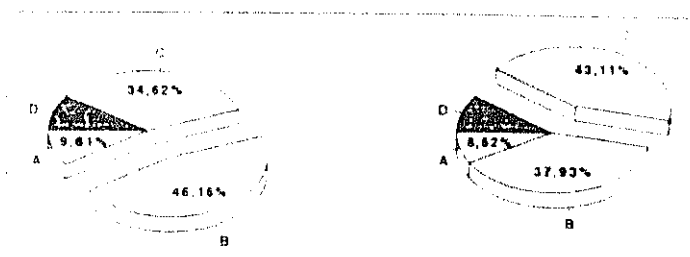


Tabla 5 y Fig. 8
Frecuencia de cada estadio tumoral
según el sexo

SEXO/ DIFERENCIACION TUMORAL

Al estimar la proporción de cada grado de diferenciación tumoral en función del sexo encontramos un predominio de mujeres que fue significativo ($p < 0,1$) para el grado indiferenciado y no significativo para los grados diferenciado y moderadamente diferenciado.

Las proporciones comparadas no fueron las obtenidas directamente al interrelacionar la frecuencia de sexos con respecto al total de casos para cada grado de diferenciación, sino que se aplicó la comparación de proporciones corregida para conocer el peso específico que la frecuencia absoluta tenía dentro de cada sexo y, una vez conocida se contrastó por separado para cada grado de diferenciación (Tabla 6).

TABLA 6

Comparación de proporciones en función del sexo para cada grado de diferenciación tumoral				
<u>DIFERENCIADOS</u>	F.A.	TOTAL	PORCENTAJE	SIGNIFIC. ESTADIST
VARON	23	53	43%	NO
MUJER	25	58	43%	
<u>MOD. DIFERENCIADOS</u>				
VARON	7	53	13%	NO
MUJER	13	58	22%	
<u>INDIFERENCIADOS</u>				
VARON	0	53	0%	SI ($p < 0.1$)
MUJER	3	58	5%	

RESULTADOS

SEXO/ METASTASIS

En los casos en los que hubo metástasis hepática inicial (n=24) encontramos que el 58,33% (n=14) eran mujeres frente al 41,66 (n=10) que eran varones.

Cuando no hubo metástasis hepática en el momento del diagnóstico, los porcentajes fueron muy similares 51,85% vs 48,14% para mujeres y varones respectivamente.

Solo existió un caso de metástasis pulmonar de comienzo que correspondió a una mujer sometida a mastectomía bilateral un año antes y con una diseminación pélvica del tumor primario que lo hizo inoperable (Tabla 7).

METASTASIS HEPATICA

NOMBRE	FA	% RESP.
HEMBRA	14	58.3333
VARON	10	41.6667

NO MET. HEPATICA

NOMBRE	FA	% RESP.
HEMBRA	42	51.8519
VARON	39	48.1481

METASTASIS PULMONAR

NOMBRE	FA	% RESP.
HEMBRA	1	100
VARON	0	0

Tabla 7

LOCALIZACION TUMORAL

Al estudiar la distribución de frecuencias para la localización tumoral obtuvimos que el lugar más frecuente de presentación fue el recto (38,73%) seguido del sigma (23,42%) y colon derecho e izquierdo (19,81 y 14,41 respectivamente). En el colon transversal y ano la proporción no alcanzó el 2% (Tabla 8 y Fig. 9).

Tabla 8

NOMBRE	FA	% RESP.
DCHA	22	19.8198
TRANSV	2	1.8018
IZQ	16	14.4144
SIGMA	26	23.4234
RECTO	43	38.7387
ANO	2	1.8018

RESULTADOS

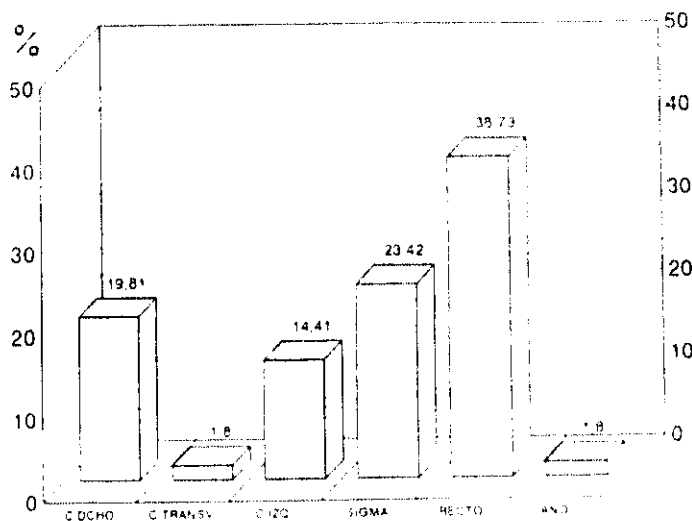


Fig. 9
Frecuencia relativa de los tumores colorrectales
según su localización intestinal

Los aspectos de la localización tumoral relacionados con la edad y el sexo ya han sido revisados en capítulos anteriores.

LOCALIZACION TUMORAL/ ESTADIO

La interrelación de estos dos factores nos llevó a realizar dos tipos de contraste.

Distribución de estadios en colon vs recto-ano:

En el colon el estadio tumoral más frecuente fue el B (45,45%) seguido del C (34,89%). Estos porcentajes se invirtieron al considerar los tumores de recto-ano (36,4% y 45,45%) para los estadios B y C respectivamente.

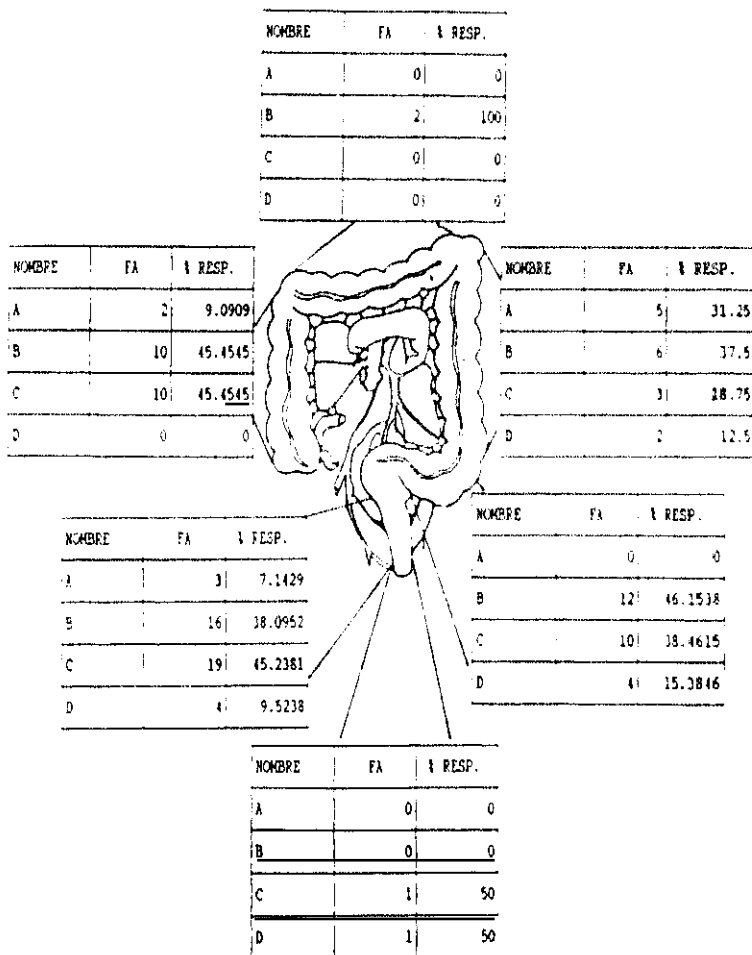
El estadio menos frecuente en colon fue el D, siendo el A en los tumores de recto-ano.

Al analizar la comparación de proporciones por cada estadio no encontramos resultados estadísticamente significativos.

Distribución de estadios por segmento intestinal.

Observamos que el comportamiento del tumor primario era independiente de su localización, a pesar de que teóricamente deberían diagnosticarse antes los más distales (Fig. 10).

Fig. 10
Distribucion de frecuencias de cada estadio tumoral
según el segmento intestinal afectado



LOCALIZACION/ DIFERENCIACION

Tanto para los tumores diferenciados como para los moderadamente diferenciados la localización más frecuente fue el recto (45,83% y 40% respectivamente), duplicando en porcentaje a los aparecidos en la segunda localización más común, que fue sigma para ambos tumores (22,9% y 25% respectivamente).

Tan sólo encontramos tres casos de tumores indiferenciados que se localizaron en colon derecho, recto y sigma (Fig. 11).

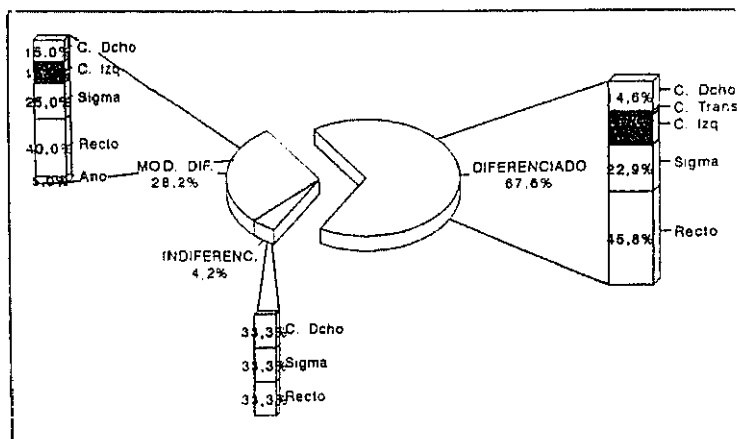


Fig. 11
Distribución de frecuencias por localización intestinal
de cada grado de diferenciación tumoral

RESULTADOS

LOCALIZACION TUMORAL/ METASTASIS

De los casos que presentaron metástasis hepática inicial (n=24) el tumor primario se localizó con mayor frecuencia en recto (n=13; 54,1%). El colon sigmoide (n=5; 20,8%) y el izquierdo (n=4; 16,6%) fueron la segunda y tercera localización más frecuente. El único tumor que presentó metástasis pulmonar se halló en sigma.

Cuando no hubo metástasis hepática ni pulmonar la distribución de tumores por segmento intestinal se ajustó a la distribución para el carcinoma colorrectal considerado en su conjunto (Fig. 12).

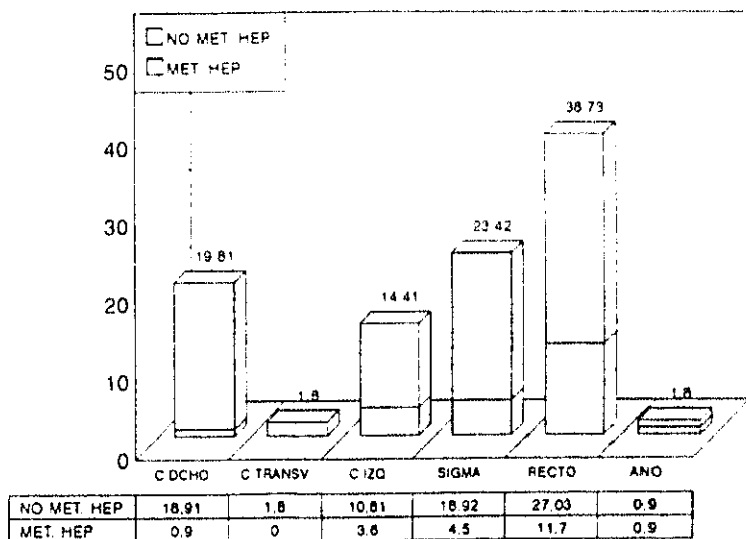
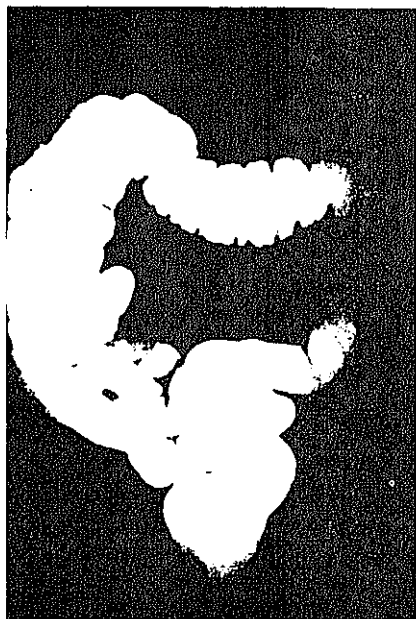
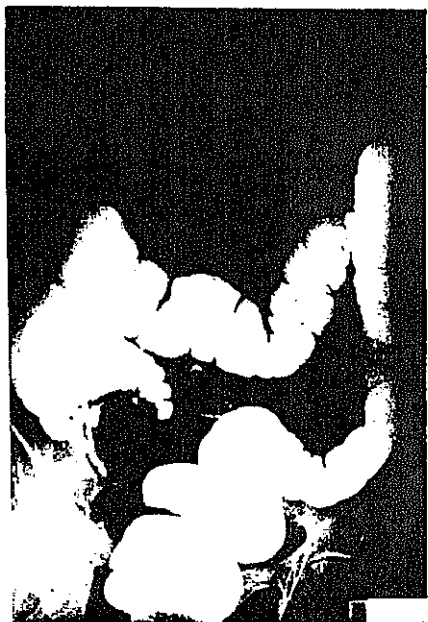
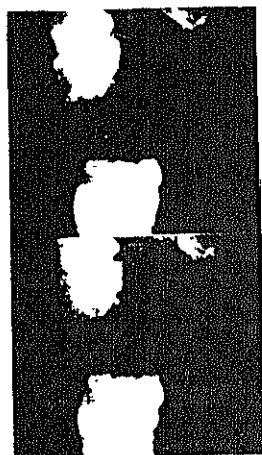
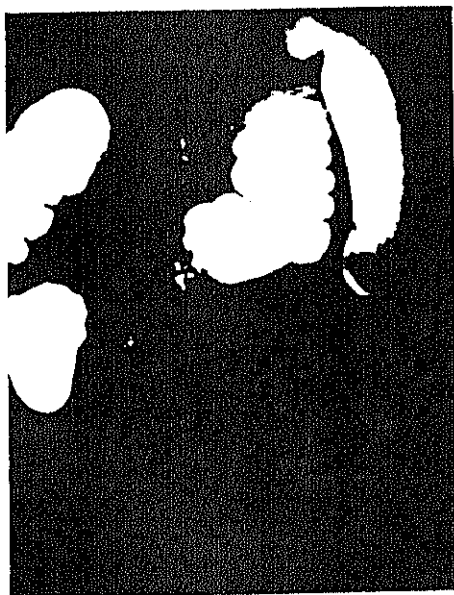


Fig. 12
*Distribución de la localización tumoral
 en función de la ausencia o presencia de metástasis hepática*





Figs. 13 a 16 (pag ant)
Figs. 17 a 19 (esta pag)
Aspectos radiográficos
del Carcinoma colorrectal



ESTUDIO HISTOLOGICO

BIOPSIA

En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico clínico de carcinoma colorrectal mediante toma de biopsias preoperatorias durante los estudios endoscópicos.

PIEZA DE RESECCION

En los especímenes de resección quirúrgica se definió el estadiaje tumoral y el grado de diferenciación.

ESTADIAJE TUMORAL

Seguimos la clasificación de DUKES en lo concerniente a las características infiltrativas del tumor primario. La presencia o ausencia de metástasis se analizó por separado para poder evaluar nuestra hipótesis de trabajo.

De un total de 110 casos analizados, 46 presentaron estadio B, lo que porcentualmente suponía el 41,81%, siendo el estadio más frecuente. Con un porcentaje ligeramente inferior (39,09%) (n=43) apareció el estadio C, al que le siguieron muy distanciados los estadios D y A, que fueron diagnosticados en el 10% y 9,1% de los casos (Tabla 9 y Fig. 20).

RESULTADOS

NOMBRE	FA	% CASOS
A	10	9.0909
B	46	41.8182
C	43	39.0909
D	11	10

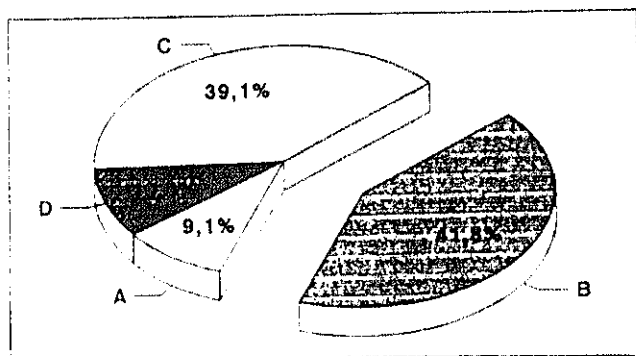


Tabla 9 y Fig. 20
Estadio tumoral
Distribución de porcentajes

La distribución de los estadios según el sexo ya ha sido referida, y pudimos comprobar como el estadio B era el más frecuente en varones (46,16%) y el C en mujeres (43,11%) sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas.

Análogamente analizamos la distribución por estadios para estudiar su posible relación con la localización tumoral.

ESTADIO TUMORAL/ GRADO DE DIFERENCIACION

Al analizar la frecuencia relativa de los diferentes estadios para cada grado de diferenciación tumoral, encontramos que en los tumores bien diferenciados, más de la mitad de los casos estaban encuadrados dentro del estadio B siendo el C el segundo en frecuencia (27,6%).

Los tumores con moderado grado de diferenciación y los indiferenciados no presentaron ningún tumor en estadio A, siendo llamativo el desplazamiento de frecuencias hacia estadios tumorales más avanzados. Así, el C fue el estadio más frecuente (50%) en los casos con moderada diferenciación tumoral y el estadio D (66,7%) en los tumores indiferenciados (Tabla 10 y Fig. 21).

	NOMBRE	FA	% CASOS
DIFERENCIADO	A	8	17.0213
	B	25	53.1915
	C	13	27.6596
	D	1	2.1277
MOD. DIF.	A	0	0
	B	9	45
	C	10	50
	D	1	5
INDIFERENC.	A	0	0
	B	1	33.3333
	C	0	0
	D	2	66.6667

Tabla 10

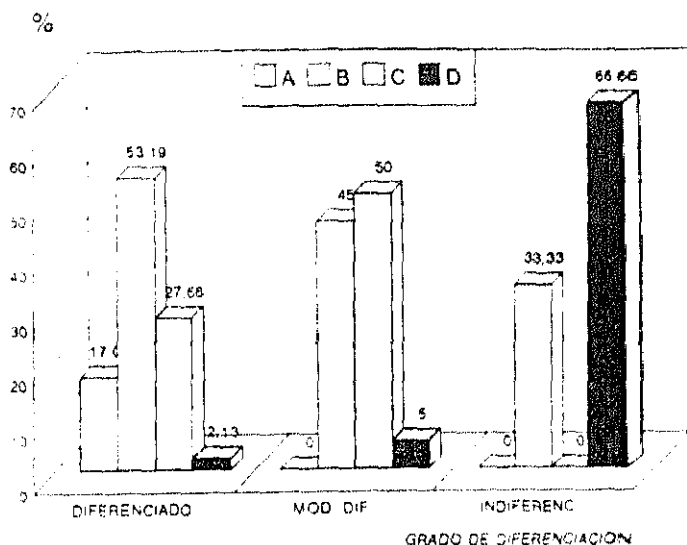


Fig. 21
*Distribución de frecuencias del estadio tumoral
 según el grado de diferenciación*

Al comparar las proporciones de tumores diferenciados frente al conjunto de moderadamente diferenciados e indiferenciados por cada estadio tumoral, obtuvimos que para el estadio A la diferencia era estadísticamente muy significativa ($p < 0,01$); no existiendo significación estadística para el resto de estadios.

ESTADIO TUMORAL/ METASTASIS

Esta relación puede establecerse si se considera el postulado establecido en nuestra hipótesis de trabajo, según el cual suscribimos la clasificación de DUKES en lo que respecta a las características infiltrativas del tumor primario. No consideramos la presencia de metástasis dentro del sistema de clasificación de DUKES para poder evaluar la capacidad de diseminación de cada estadio por separado. Esto nos permite validar nuestra hipótesis y aportar datos acerca de la biología del tumor según su estadio anatomopatológico.

Ninguno de los tumores en estadio A se presentó con metástasis hepática inicial. Si aparecieron en el resto de estadios, siendo el C con el 58,33% el estadio con mayor frecuencia de metástasis en el momento del diagnóstico, seguido del D y el B (25% y 16,67% respectivamente).

Comparando la frecuencia absoluta de metástasis aparecidas en cada estadio con respecto al número de casos del mismo, pudimos comprobar la capacidad metastásica individual para cada estadio.

Así de los 46 casos en estadio B tan sólo 4 (8,6%) presentaron metástasis en hígado. Esto contrastaba con el segundo estadio en frecuencia, el C, en donde, de los 43 casos iniciales, 14 mostraron metástasis hepáticas (generalmente múltiples) en el momento del diagnóstico, lo que representaba un 32,5%. En los tumores en estadio D (n=11) aparecieron 6 metástasis, lo que significaba que el 54,5% de los cánceres en este estadio, ya en su inicio iban a presentarse con diseminación tumoral en el hígado. Ningún enfermo en estadio A mostró metástasis hepática inicial (Tabla 11 y Fig. 22).

RESULTADOS

TABLA 11

Comparación de porcentajes de metástasis hepática según el estadio tumoral				
ESTADIO	F.A.	TOTAL	PORCENTAJE	SIGNIFIC. ESTADIST.
A	0	10	0%	SI $P < 0.001$
B	4	46	8.6%	
C	14	43	32.5%	
D	6	11	54.5%	

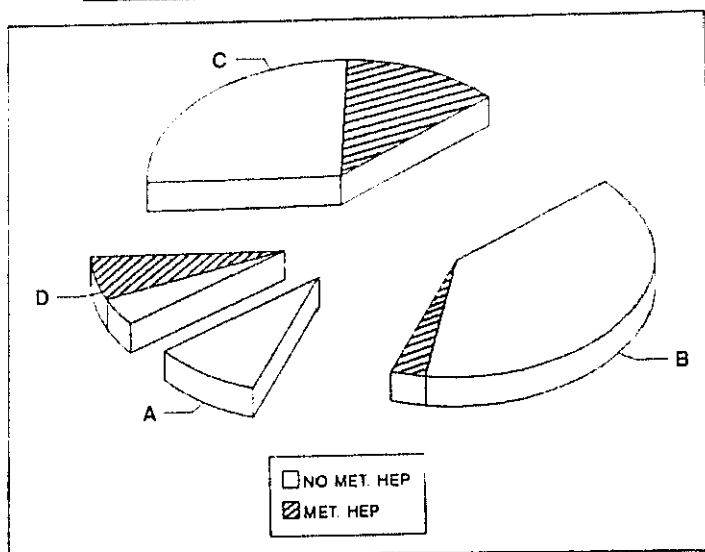
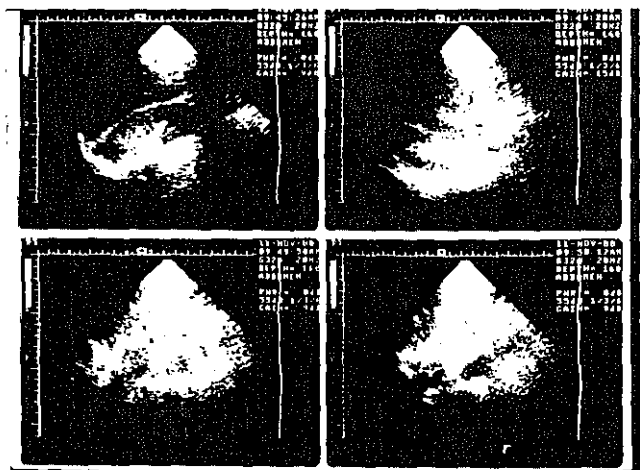


Fig. 22
 Capacidad de metastatización hepática para cada estadio tumoral
 (Datos en el momento del diagnóstico)



Figs. 23 y 24
Pieza de resección de hígado multimetastásico (arriba)
Visión ecográfica de metástasis hepática (abajo)

RESULTADOS

Las relaciones existentes entre el grado de diferenciación y la localización tumoral o el estadio anatomopatológico han sido recogidos en los apartados correspondientes. Destaquemos aquí la alta significación estadística ($p < 0,01$) obtenida al analizar la comparación de proporciones entre tumores diferenciados vs moderadamente diferenciados e indiferenciados para el estadio A. Nivel de significación no encontrado al evaluar el resto de etapas de Dukes y las diferentes localizaciones tumorales (Fig. 26).

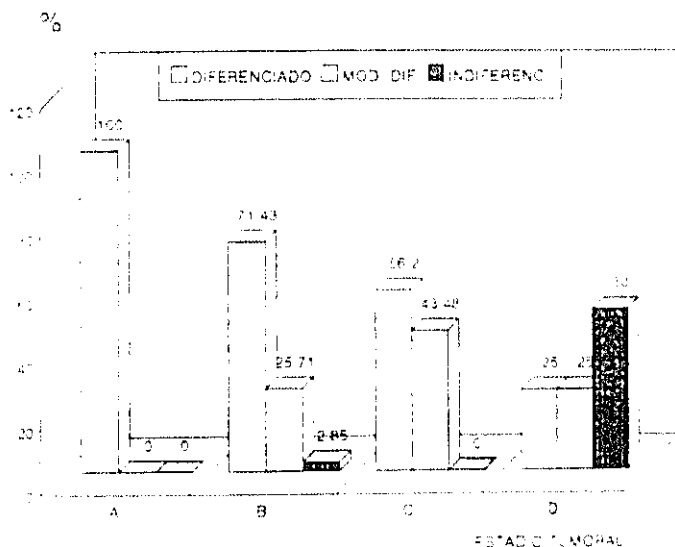


Fig. 26

Comparación de la frecuencia relativa de los grados de diferenciación para cada estadio tumoral

DIFERENCIACION TUMORAL

Del total de casos estudiados, el 67,6% fueron tumores diferenciados, el 28,17% moderadamente diferenciados y tan sólo un 4,23% indiferenciados (Fig. 25).

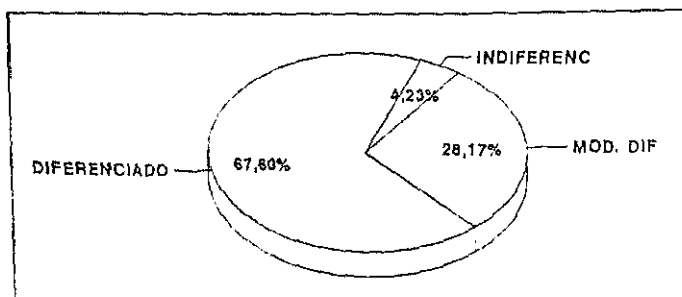


Fig. 25
Frecuencias de presentación de los tumores colorrectales
según el grado de diferenciación

La comparación por sexos, ya analizada, mostró una distribución de frecuencia similar a la observada para la población en su conjunto.

RESULTADOS

GRADO DE DIFERENCIACION/ METASTASIS

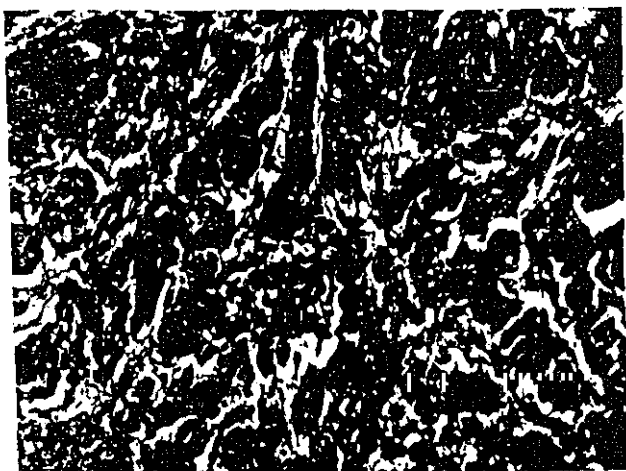
En el momento del diagnóstico, al comparar las respectivas proporciones de los grados de diferenciación tumoral cuando había y no había metástasis, no encontramos relación significativa.

Los porcentajes encontrados para los grados diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado fueron (57,14%, 35,72% y 7,14%) y (69,23%, 26,92% y 3,85%) según que existieran o no metástasis hepáticas.

Al estudiar cada grado de diferenciación por separado y comparar las proporciones respecto al total del grupo cuando hubo y cuando no hubo metástasis hepática, no encontramos en ningún caso diferencias estadísticamente significativas (Tabla 12).

TABLA 12

Comparación de proporciones según presencia o ausencia de metastasis hepática por cada grado de diferenciación tumoral				
	F.A.	TOTAL	PORCENTAJE	SIGNIFIC. ESTADÍST.
DIFERENCIADOS				
NET. HEPATICA	8	24	33%	NO
NO NET. HEPAT.	18	84	45%	
MOD. DIFERENCIADOS				
NET. HEPATICA	5	24	21%	NO
NO NET. HEPAT.	14	84	17%	
INDIFERENCIADOS				
NET. HEPAT.	1	24	4%	NO
NO NET. HEPAT.	2	84	2%	



Figs. 27 y 28

*Pieza de resección de adenocarcinoma de colon ascendente (arriba)
Adenocarcinoma de colon pobremente diferenciado. H y E (abajo)*

POLIPOS

Dada la importancia de los pólipos en la patogenia del carcinoma colorrectal, analizamos su presencia en función de los parámetros siguientes:

EDAD, PREVALENCIA Y SEXO

La edad de presentación osciló entre 43 y 83 años (rango 40) siendo la media muestral 68,83 con una desviación típica del 9,93 años, lo que representa un coeficiente de variación del 14,42.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 1,5324. Esto nos permitió establecer para una $p < 0,05$ un intervalo de confianza para la media de (65,82 - 71,83) lo que supone siguiendo los principios de la distribución normal que en el 95% de los casos la media de edad de presentación de pólipos para los enfermos con cáncer colorrectal será de $68,83 \pm 2,99$.

Los datos referidos a la prevalencia y distribución por sexos quedan reflejados en la tabla 13.

TABLA 13

Prevalencia y distribución por sexos para los pólipos
en el Cáncer colorrectal

		POLIPOS AL COMIENZO		POLIPOS EN ALGUN MOMENTO DE LA EVOLUCION (Incluidos los iniciales)	
		F.A.	%	F.A.	%
PREVALENCIA		24	21.62	42	37.83
SEXO	VARON	15(62.5%)	13.51	24(57.15%)	21.62
	HEMBRA	9(37.5%)	8.1	18(42.85%)	16.21

RESULTADOS

POLIPOS/ LOCALIZACION INTESTINAL

El lugar más frecuente donde aparecieron pólipos fue el recto (38,09%). El colon sigmoide y el descendente fueron las localizaciones siguientes en orden decreciente de frecuencia correspondiéndoles un 26,19% y 19,04% respectivamente (Tabla 14 y Fig. 29).

NOMBRE	FA	% CASOS
DCHA	6	14.2857
TRANSV	1	2.381
IZQ	8	19.0476
SIGMA	11	26.1905
RECTO	16	38.0952
ANO	0	0

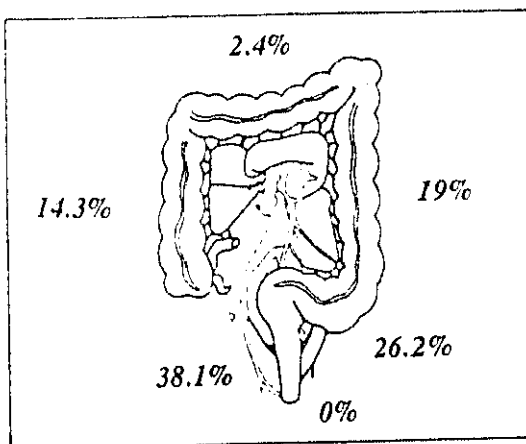


Tabla 14 y Fig. 29
Frecuencia de pólipos en el tracto intestinal
- 297 -

RESULTADOS

POLIPOS/ ESTADIO TUMORAL

A la vista de los porcentajes relativos correspondientes a la frecuencia de pólipos por cada estadio tumoral (Tabla 15) parece existir un predominio en los estadios B (45,23%) y C (33,3%). Sin embargo este reparto de frecuencias está en consonancia con la propia distribución de frecuencias para cada estadio en el cáncer colorrectal (compárese con Tabla 9) (Fig. 30).

NOMBRE	FA	% CASOS
A	8	19.0476
B	19	45.2381
C	14	33.3333
D	1	2.381

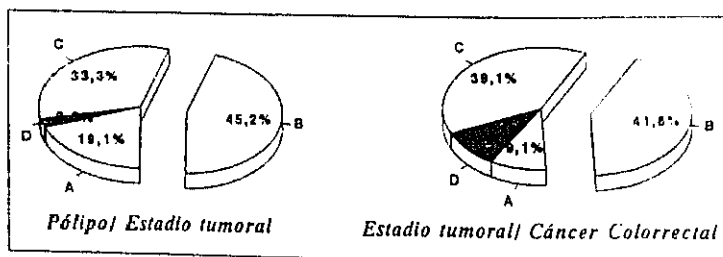


Tabla 15 y Fig. 30

Porcentajes de presentación de pólipos por cada grado de diferenciación (izq) y su comparación con la propia frecuencia de cada grado de diferenciación en el Cáncer colorrectal (dcha)

POLIPOS/ GRADO DE DIFERENCIACION TUMORAL

Los porcentajes de pólipos que aparecen en función de la diferenciación tumoral siguen un reparto proporcional a la frecuencia de cada grado de diferenciación en el cáncer colorrectal. Por esta razón, las frecuencias encontradas (70,6%, 26,5% y 2,9%) para los tumores diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados respectivamente no tienen significación estadística (Tabla 16 y Fig. 31) y por tanto huelga realizar un contraste de hipótesis.

NOMBRE	FA	% CASOS
DIFEREN	24	70.5882
MODER	9	26.4706
INDIFER	1	2.9412

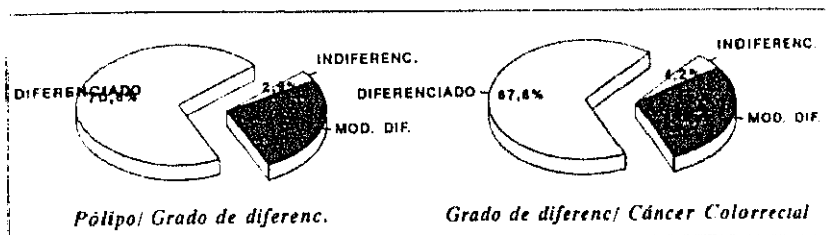
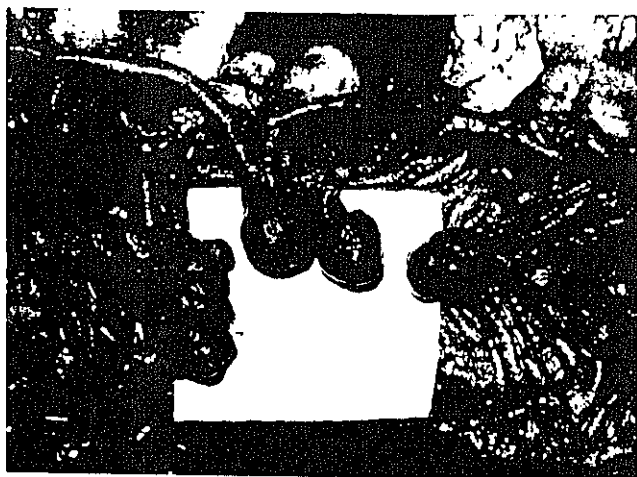


Tabla 16 y Fig. 31
 Porcentajes de presentación de pólipos según el estadio tumoral (tq)
 y su comparación con la frecuencia de estadios
 en el Cáncer colorrectal (dcha)



Figs. 32 y 33

*Poliposis cólica en el Síndrome de Peutz-Jeghers (arriba)
Detalle microscópico de pólipo vellosa. H y E (abajo)*

INTERVENCION QUIRURGICA

El objetivo en todos nuestros enfermos fue realizar una cirugía potencialmente curativa para poder evaluar el ulterior comportamiento de los marcadores tumorales en el modelo de seguimiento que planteábamos como hipótesis.

La estadística de las resecciones practicadas revela que la hemicolectomía izquierda fue la intervención más frecuente (25,45%) seguida de la resección anterior y la hemicolectomía derecha 23,63% y 20,90% respectivamente. (Tabla 17 y Fig. 34).

Siete de nuestros enfermos, dado el grado de diseminación tumoral, tuvieron que ser intervenidos mediante resección segmentaria. De ellos cinco casos correspondieron a tumores de colon y dos de recto. En uno solo de los enfermos, no incluido en el grupo citado, se practicó cirugía paliativa mediante fulguración de su tumor rectal por negarse a ser transfundido con productos hemáticos.

RESULTADOS

NOMBRE	FA	% CASOS
CDCHA	23	20.9091
CTransv	0	0
CIZQ	28	25.4545
RANT	26	23.6364
AMP	12	10.9091
RSEGM	7	6.3636

INTERVENCION QUIRURGICA

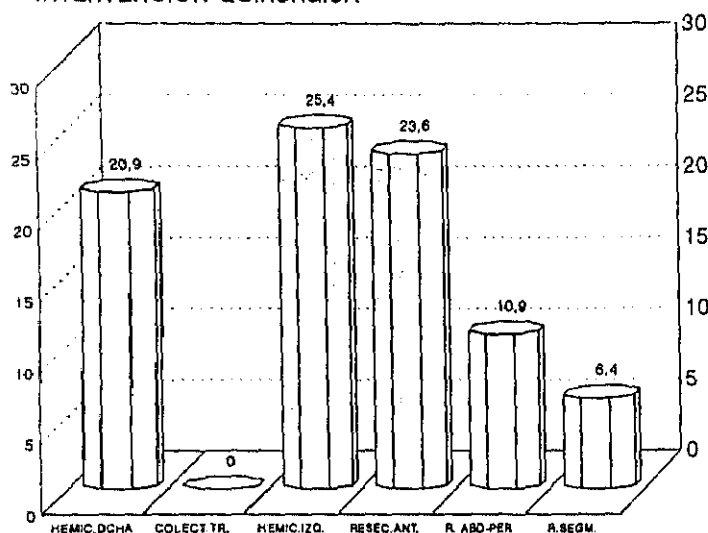


Tabla 17 y Fig. 34
Tipos de resección practicada y su frecuencia relativa

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para completar el estudio descriptivo se realizó un ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. Con este fin se confeccionaron unas tablas en donde se consignaron las distintas variables de análisis: Duración, estado, intervalo...

Los enfermos se ordenaron según su duración en el estudio (expresada en meses), y a igualdad de duración, primero los fallecidos. De este modo pudieron calcularse las tasas de supervivencia por intervalo (TS-i) y las de supervivencia acumulada (TS-a):

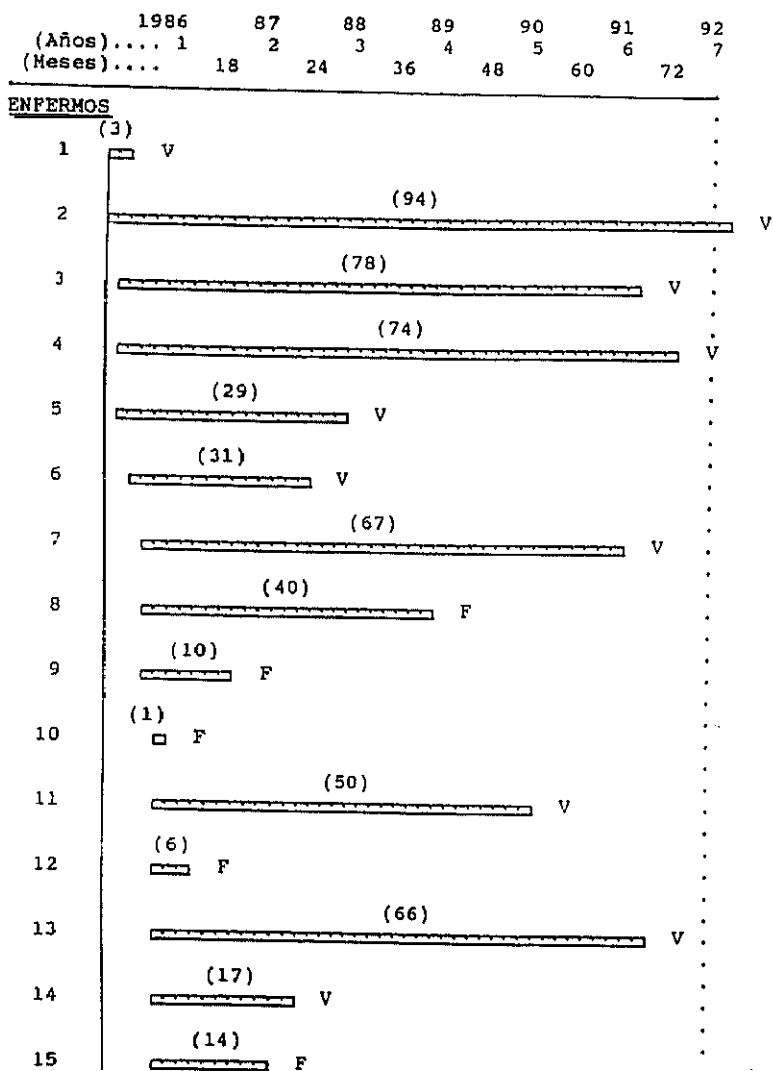
Las tasas de supervivencia por intervalo representan probabilidades condicionadas y expresan la probabilidad de que un enfermo habiendo llegado al intervalo anterior, sobreviva a su propio intervalo.

El mayor valor de TS-i (0.99), se obtuvo en los intervalos (3-5), (6-8), (8-9) y (11-12). El valor mínimo (0.89), en el intervalo (1-3).

Por su parte las tasas de supervivencia acumulada decrecen a medida que avanza el estudio. Así, si a los seis meses era de 0.85, al cumplirse el primer año es ya de 0.75, a los dieciocho meses de 0.65, a los dos años está entre 0.60-0.59, a los tres años entre 0.57-0.55 y a los cinco años ha quedado reducida a 0.47. El estudio de esta tasa nos da la probabilidad que tiene un enfermo que ingresa en el estudio de llegar vivo a un intervalo dado.

Estos datos obtenidos en nuestro estudio son compatibles a los expuestos por WRIGHS (72) en su seguimiento de 407 enfermos durante 30 años. Del curso evolutivo de estos pacientes se desprende que, incluyendo la mortalidad peroperatoria que fue del 6% (10.8% en nuestra serie, incluidos los enfermos fallecidos en el periodo postoperatorio) un 30% curó definitivamente, y de los que fallecieron, la mayoría lo hicieron en los cinco años siguientes a la intervención quirúrgica.

RESULTADOS



RESULTADOS

	1986	87	88	89	90	91	92
(Años)....	1	2	3	4	5	6	7
(Meses)....	18	24	36	48	60	72	
ENFERMOS							
16	(24)						V
17	(7)	V					
18	(12)		F				
19	(1)	F					
20	(6)	V					
21	(17)		V				
22		(63)					V
23		(61)					F
24		(62)					V
25		(46)			V		
26		(83)					V
27	(20)		F				
28		(62)					V
29	(12)	V					
30	(19)		V				

RESULTADOS

	1986	87	88	89	90	91	92
(Años)....	1	2	3	4	5	6	7
(Meses)....	18	24	36	48	60	72	
ENFERMOS							
31	(18)						
32	(36)						
33	(38)						
34	(13)						
35	(10)						
36	(18)						
37	(5)						
38	(13)						
39	(38)						
40	(1)						
41	(1)						
42	(13)						
43	(9)						
44	(41)						
45	(9)						

RESULTADOS

	1986	87	88	89	90	91	92
(Años)....	1	2	3	4	5	6	7
(Meses)....	18	24	36	48	60	72	
ENFERMOS							
46			(15)				
47			(12)				
48			(30)				
49			(1)				
50			(12)				
51			(23)				
52			(53)				
53			(16)				
54			(38)				
55			(10)				
56			(8)				
57			(39)				
58			(22)				
59			(24)				
60			(20)				

RESULTADOS

	1986 (Años).... 1 (Meses)....	87 2	88 3	89 4	90 5	91 6	92 7
		18	24	36	48	60	72
ENFERMOS							
61					(50)		V
62			(1) □ F				
63					(49)		V
64			(1) □ F				
65				(30)		V	
66					(49)		V
67			(1) □ F				
68				(25)		F	
69				(28)		F	
70				(11)		F	
71			(1) □ V				
72				(31)		V	
73				(12)		F	
74				(16)		V	
75				(9)		F	

RESULTADOS

	1986	87	88	89	90	91	92
(Años).....	1	2	3	4	5	6	7
(Meses).....	18	24	36	48	60	72	
ENFERMOS							
76				(13)	F		.
77				(1)	V		.
78				(3)	V		.
79				(31)		V	.
80				(33)		V	.
81				(3)	F		.
82				(24)		V	.
83				(1)	F		.
84				(23)		V	.
85				(10)	V		.
86				(26)		V	.
87				(1)	F		.
88				(31)		V	.
89				(35)		V	.
90				(12)	F		.

RESULTADOS

	1986	87	88	89	90	91	92
(Años)....	1	2	3	4	5	6	7
(Meses)....	18	24	36	48	60	72	
ENFERMOS							
91				(10)	V		.
92				(9)	F		.
93				(1)	F		.
94				(9)	V		.
95					(16)	F.	.
96					(20)	V	.
97				(1)	F		.
98				(6)	V		.
99				(1)	V		.
100					(17)	V	.
101				(1)	V		.
102					(19)	V	.
103					(10)	V	.
104					(15)	V.	.
105					(5)	F	.

RESULTADOS

	1986	87	88	89	90	91	92
(Años)....	1	2	3	4	5	6	7
(Meses)....	18	24	36	48	60	72	
ENFERMOS							
106						(8) F	.
							.
107						(16)	.
							.
108						(9) V	.
							.
109						(18)	.
							.
110						(18)	.
							.
111						(18)	.
							.

RESULTADOS

ENFERMO	DURACION (MESES)	ESTADO	INTERVALO	EXPUSTOS AL COMIENZO	FALLECIDOS EN EL INTERVALO	SUPERVIVENCIA POR INTERVALO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA
10	1	F	(1-3)	111	12	0.89	0.89
19	1	F					
40	1	F					
41	1	F					
49	1	F					
62	1	F					
64	1	F					
67	1	F					
83	1	F					
87	1	F					
93	1	F					
97	1	F					
71	1	V					
77	1	V					
99	1	V					
101	1	V					
81	3	F	(3-5)	95	1	0.99	0.88
1	3	V					
78	3	V					
37	5	F	(5-6)	92	3	0.97	0.85
105	5	F					
12	6	F	(6-8)	90	1	0.99	0.84
20	6	V					

RESULTADOS

ENFERMO	DURACION (MESES)	ESTADO	INTERVALO	EXPOSTOS AL COMIENZO	FALLECIDOS EN EL INTERVALO	SUPERVIVENCIA POR INTERVALO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA
98	6	V					
17	7	V					
106	8	F	(8-9)	86	1	0.99	0.83
56	8	V					
43	9	F	(9-10)	84	4	0.95	0.79
45	9	F					
75	9	F					
92	9	F					
94	9	V					
108	9	V					
9	10	F	(10-11)	78	3	0.96	0.76
35	10	F					
55	10	F					
85	10	V					
91	10	V					
103	10	V					
70	11	F	(11-12)	72	1	0.99	0.75
18	12	F	(12-13)	71	4	0.94	0.70
47	12	F					
73	12	F					
90	12	F					
29	12	V					
50	12	V					

RESULTADOS

ENFERMO	DURACION (MESAS)	ESTADO	INTERVALO	EXPUESTOS AL COMIENZO	FALLECIDOS EN EL INTERVALO	SUPERVIVENCIA POR INTERVALO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA
42	13	P	(11-14)	65	2	0.97	0.68
76	13	V					
34	13	V					
34	13	V					
15	14	V	(14-15)	61	1	0.98	0.67
46	15	V	(15-16)	60	1	0.98	0.66
104	15	V					
95	16	V	(16-18)	58	1	0.98	0.65
53	16	V					
74	16	V					
107	16	V					
14	17	V					
21	17	V					
100	17	V					
31	18	P	(18-20)	51	1	0.98	0.64
36	18	V					
109	18	V					
110	18	V					
111	18	V					
30	19	V					
102	19	V					
27	20	V	(20-22)	44	1	0.98	0.63
60	20	V					

RESULTADOS

ENFERMO	DURACION (MESES)	ESTADO	INTERVALO	EXPUESTOS AL COMIENZO	FALLECIDOS EN EL INTERVALO	SUPERVIVENCIA POR INTERVALO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA
96	20	V					
58	22	F	(22-23)	41	2	0.95	0.60
51	23	F	(23-25)	40	1	0.97	0.59
84	23	V					
16	24	V					
59	24	V					
82	24	V					
68	25	F	(25-28)	35	1	0.97	0.57
86	26	V					
69	28	F	(28-38)	33	1	0.97	0.55
5	29	V					
48	30	V					
65	30	V					
6	31	V					
72	31	V					
79	31	V					
88	31	V					
80	33	V					
89	35	V					
32	36	V					
39	38	F	(38-40)	22	2	0.91	0.50
54	38	F					
3	38	V					

RESULTADOS

ENFERMO	DURACION (MESES)	ESTADO	INTERVALO	EXPUESTOS AL COMIENZO	PALLECIDOS EN EL INTERVALO	SUPERVIVENCIA POR INTERVALO	SUPERVIVENCIA ACUMULADA
57	39	V					
8	40	F	(40-61)	18	1	0.94	0.47
44	41	V					
25	46	V					
63	49	V					
66	49	V					
11	50	V					
61	50	V					
52	53	V					
23	61	F	(61-...)	10	1	0.90	0.42
24	62	V					
28	62	V					
22	63	V					
13	66	V					
7	67	V					
4	74	V					
3	78	V					
26	83	V					
2	94	V					

II. ESTUDIO PORREHENDIZADO
DE MARCAJOSSES EUROPALES

CEA

CEA PREOPERATORIO

Los valores globales medios del CEA preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 97,40 ng/ml con desviación típica de 249,29 lo que representaba un coeficiente de variación de 255,9. Los valores oscilaron entre un mínimo de 0,1 ng/ml y un máximo de 1680 ng/ml.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 25,31. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (47,79 -147,01), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de CEA preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de $97,40 \pm 49,61$ ng/ml (Tabla CEA-1 y Fig. CEA-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos, y tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, el CEA no se ajusta a una distribución normal, por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de CEA fue de $2,89 \pm 0,5$ ng/ml. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste fue estadísticamente muy significativo ($p < 0,001$). (Fig. CEA-1).

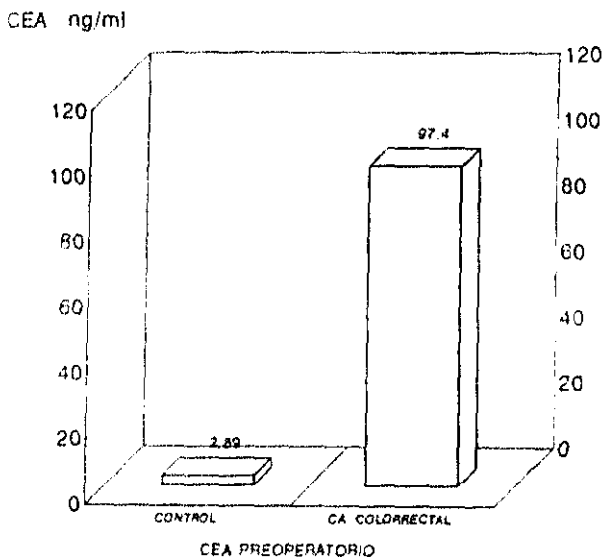


Fig. CEA-1

*Niveles de CEA preoperatorio
Comparación Control) Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

RESULTADOS

CEA PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

CEA Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 350,52 ng/ml con desviación típica de 416,44. El valor máximo fue 1680 ng/ml, siendo el mínimo de 0,76 ng/ml que correspondió a un enfermo en tratamiento con quimioterapia intraarterial y hepatectomía izquierda reglada.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de CEA de $350,52 \pm 170,19$ ng/ml. (Tabla CEA-1 y Fig. CEA-2)

CEA Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{X}=19,17$ ng/ml con desviación típica $s= 55,51$. Los valores máximo y mínimo fueron 322,1 ng/ml y 0,1ng/ml respectivamente. El valor máximo encontrado correspondió a una enferma con un carcinoma colorrectal con diseminación regional y antecedentes de cistoadenocarcinoma mucinoso de ovario.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 19,17 \pm 12,81$ ng/ml (Tabla CEA-1 y Fig. CEA-2).

TABLA CEA-1

Estadística básica de los niveles de CEA preoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TÍPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	97.40	249.29	(0.1-1680)	255.93	25.31	97.40 $\pm$ 49.61
MET. HEPÁTICA	350.52	416.44	(0.76-1680)	118.80	86.83	350.52 $\pm$ 170.1
NO MET. HEPAT.	19.17	55.51	(0.1-322)	289.55	6.54	19.17 $\pm$ 12.81

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis hepática (Test de MANN-WHITNEY) obtuvimos un alto nivel de significación estadística ($p < 0,001$).

RESULTADOS

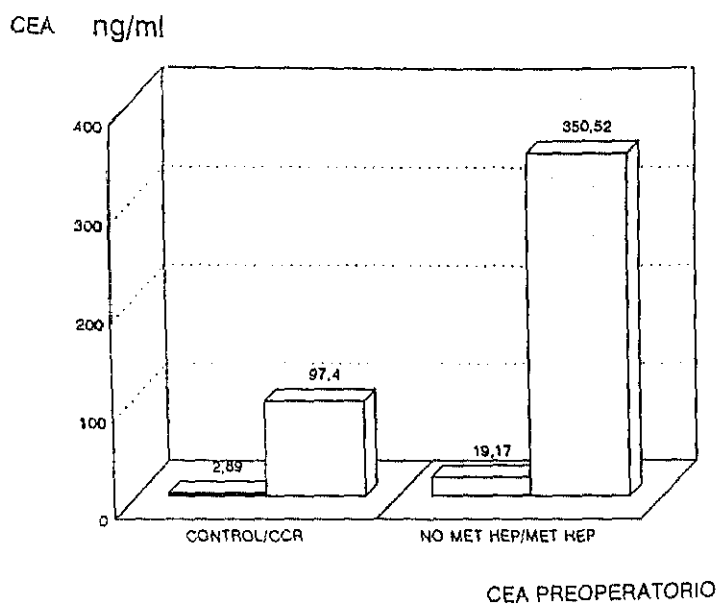


Fig. CEA-2
Niveles de CEA preoperatoria
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática

CEA/ESTADIO TUMORAL

Para conocer las implicaciones que el estadio tumoral y en concreto el grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, podía tener en los niveles del CEA, hicimos un estudio de medidas de centralización para muestras independientes tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños de cada muestra y efectuamos un contraste, siguiendo la prueba de MANN-WHITNEY, entre los valores obtenidos en estadios precoces (A-B) vs estadios avanzados (C-D).

Para el estadio A, la media muestral del CEA fue de 4,16 ng/ml con desviación típica de 1,73 y error estándar de 1,24. Los valores de la media se incrementaron conforme el estadio tumoral era más avanzado, apareciendo unos valores para el estadio B de $\bar{X} = 34,45$; $s = 92,78$; $\sqrt{X} = 14,67$ para el C $\bar{X} = 136,90$; $s = 324,07$ y $\sqrt{X} = 54,01$ y, siendo de $\bar{X} = 281,89$; $s = 357,53$ y $\sqrt{X} = 107,80$ para el estadio D (resultados expresados en ng/ml).

Conocido el error estándar de la media muestral, las medias poblacionales para una $p < 0,05$ (95% probabilidad) fueron de A= $4,16 \pm 2,43$ ng/ml; B= $34,45 \pm 28,75$ ng/ml; C= $136,90 \pm 105,8$ ng/ml y D= $281,89 \pm 209,72$ ng/ml (Tabla CEA-2 y Fig. CEA-3).

Al realizar el contraste entre los estadios A y B vs C y D obtuvimos un nivel de significación estadística de $p < 0,01$.

Para discriminar el efecto que pudiera tener en el CEA el tumor primario y las metástasis hepáticas por separado, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez con la condición de que no existiera metástasis hepática en el momento del diagnóstico. Los resultados los resumimos en la Tabla CEA-2 y Fig. CEA-3. Al realizar el contraste de nuevo entre los estadios A y B vs C y D no obtuvimos en este caso significación estadística.

RESULTADOS

TABLA CEA-2

Niveles de CEA preoperatorio según el estadio tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\frac{S}{\sqrt{n}}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
<u>CANCER COLORECTAL (Pobl. global)</u>				
A	4.16	3.73	1.24	4.16 $\pm$ 2.43
B	34.45	92.78	14.67	34.45 $\pm$ 28.75
C	136.90	321.07	54.01	136.90 $\pm$ 105.80
D	281.89	357.53	107.80	281.89 $\pm$ 209.72
<u>CCR SIN METASTASIS HEPATICA</u>				
A	4.16	3.73	1.24	4.16 $\pm$ 2.43
B	17.83	52.79	8.79	17.83 $\pm$ 17.22
C	16.78	35.20	7.50	16.68 $\pm$ 14.70
D	66.72	142.77	63.85	66.72 $\pm$ 125.10

CEA ng/ml

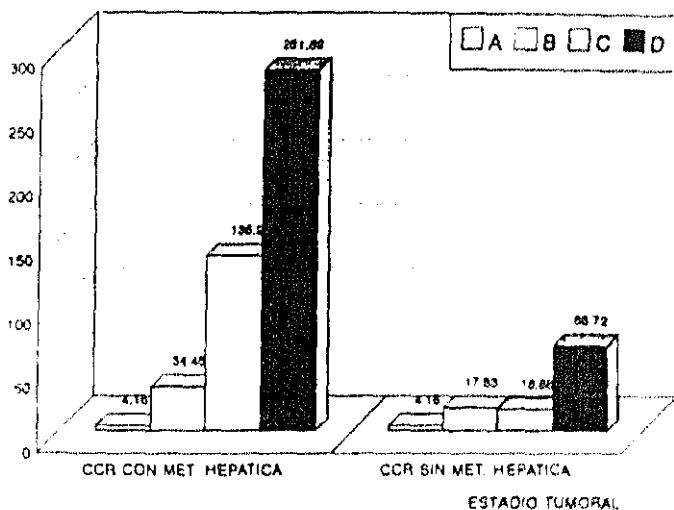


Fig. CEA-3

*Influencia del Estadio tumoral en los niveles de CEA preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

CEA/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de CEA, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{x} = 82,81$ con $s = 279,00$ y $\sqrt{Vx} = 44,11$. Los valores aumentaron cuando había una moderada diferenciación tumoral con cifras de $\bar{x} = 100,95$, $s = 218,92$ y $\sqrt{Vx} = 51,60$. En el grado indiferenciado los valores cuadruplicaron a los del grado anterior, apareciendo una media de $\bar{x} = 403,56$, $s = 446,31$ y $\sqrt{Vx} = 257,67$ (resultados en ng/ml).

Las medias poblacionales para un $p < 0,05$ fueron de $82,81 \pm 86,45$ ng/ml; $100,95 \pm 101,13$ ng/ml y $403,56 \pm 505,03$ ng/ml para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla CEA-3 y Fig. CEA-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

* (D) vs (MD) + (I) y

* (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística, en el segundo no pudo realizarse la comparación por ser (I) de tamaño pequeño.

Para discriminar el efecto que pudiera tener el CEA independientemente en el tumor primario y en las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática. Los resultados quedan expresados en la Tabla CEA-3 y Fig. CEA-4.

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=2$).

RESULTADOS

TABLA CEA-3

Niveles de CEA preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{X}$)	DESVIACIÓN TÍPICA (S)	ERROR ESTÁNDAR ($\sqrt{S}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
<u>CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)</u>				
DIFERENC.	82.81	279.00	44.11	82.81 $\pm$ 86.45
MOD. DIP.	100.95	218.92	51.60	100.95 $\pm$ 101.13
INDIF.	403.56	446.31	257.67	403.56 $\pm$ 505.03
<u>CCR SIN METASTASIS HEPATICA</u>				
DIFERENC.	7.93	9.02	1.62	7.93 $\pm$ 3.17
MOD. DIP.	16.89	44.85	12.44	16.89 $\pm$ 24.38
INDIF.	36.35	89.35	23.07	36.35 $\pm$ 45.21

RESULTADOS

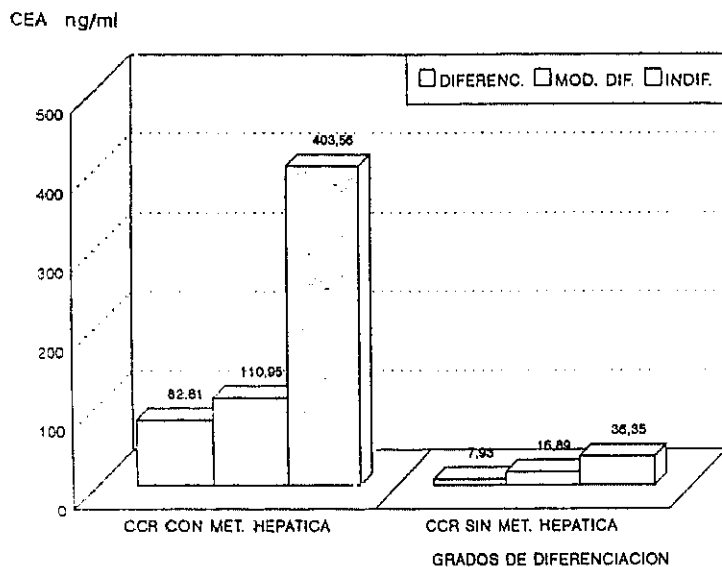


Fig. CEA-4
Influencia del Grado de diferenciación tumoral
en los niveles de CEA preoperatorio
Comparación de los casos con y sin metástasis hepática

CEA POSTOPERATORIO

Los valores globales medios de CEA postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{X} = 136.95$ ng/ml con desviación típica de $s = 454.19$ lo que representaba un coeficiente de variación de 331.6. Los valores oscilaron entre un mínimo de 0,1 ng/ml y un máximo de 3226 ng/ml.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 54.67. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (29.78 - 244.12), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de CEA preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 136.95 ± 107.15 ng/ml (Tabla CEA-4 y Fig. CEA-5).

TABLA CEA-4

Estadística básica de los niveles de CEA postoperatorios
para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática

	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	136.95	454.19	(0.1-3226)	331.63	54.67	136.95 ± 107.1
MET. HEPATICA	465.42	760.52	(0.44-3226)	163.40	170.05	465.41 ± 333.2
NO MET. HEPAT.	2.71	1.89	(0.1-7.8)	70.03	0.27	2.71 ± 0.52

CEA POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del CEA postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

CEA Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 465.42 ng/ml con desviación típica de 760.5. El valor máximo fue 3226 ng/ml siendo el mínimo de 0,44 ng/ml, que correspondió a una enferma con adenocarcinoma de recto en estadio C y bien diferenciado. A pesar de la metástasis hepática sincrónica, las cifras de CEA permanecieron en estos niveles hasta su defunción a los 12 meses de seguimiento.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de CEA de 465.41 ± 333.29 ng/ml. (Tabla CEA-4 y Fig. CEA-5)

Estos datos corresponden al estudio del grupo metástasis hepática depurado un valor extremo situado a $+ 3 s$ de la $\bar{x}$ (CEA= 10440 ng/ml). Si consideramos el total del grupo sin excluir este caso, la media casi se duplica alcanzando un valor de 940.39 con $s = 2299.39$.

CEA Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 2.71$ ng/ml con desviación típica $s = 1.89$. Los valores máximo y mínimo fueron 7.8 ng/ml y 0,1 ng/ml respectivamente. El valor máximo se observó en un enfermo con adenocarcinoma de sigma, esta-

RESULTADOS

dio B, bien diferenciado, al que iba asociado un cuadro de poliposis y diverticulosis.

Igual que en el caso anterior depuramos un valor extremo situado a ± 1 s de $\bar{x}$, (CEA= 11.6 ng/ml), correspondiente a un enfermo con neoplasia rectal, estadio C y moderado grado de diferenciación, que falleció a los 12 meses de seguimiento. Este enfermo mostró unas cifras preoperatorias de CEA normales (5.8 ng/ml) presentando 6 meses antes de su fallecimiento una elevación drástica de los valores de CEA (283.5 ng/ml), acompañando a un cuadro de diseminación peritoneal y metastásica.

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0.05$) dio una $\mu = 2.71 \pm 0.52$ ng/ml (Tabla CEA-4 y Fig. CEA-5).

ng/ml

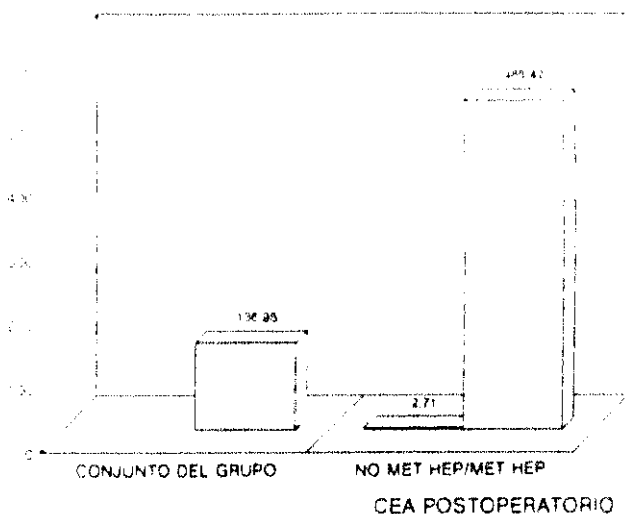


Fig. CEA-5 Fig.

Niveles de CEA postoperatorio
Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
y los casos con presencia o ausencia de metástasis hepática

RESULTADOS

Los valores del CEA postoperatorio en los casos sin metástasis hepática nos sirvieron como valores de referencia. Inicialmente se tomó como nivel el obtenido a los 30 días, pero la experiencia nos demostró que este tiempo era insuficiente para que el organismo depurara los niveles de CEA y los llevara a sus niveles teóricamente normales.

Las cifras obtenidas a los 3 meses sí cumplían este requisito y serían equiparables a valores normales, debido a que potencialmente los enfermos fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico curativo. De este modo cada enfermo se constituía en su propio control.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis hepática, obtuvimos un extraordinario nivel de significación estadística ($p < 0,001$).

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de CEA postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VPP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (PFP)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte CEA= 2.71 ng/ml (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para $CEA = \bar{X} + s$ (2.71 + 1.89 ng/ml), lo que representaba un valor de 4.60 ng/ml. Los resultados los expresamos en la Tabla CEA-5.

Tabla CEA-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de CEA postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.		
	CEA=2.71	CEA=4.60
Sensibilidad (S)	85.91%	80.45%
Especificidad (E)	55.10%	81.63%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	45%	65.38%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	90%	90.91%
Proporción de Falsos Positivos (PFP)	44.90%	18.37%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	14.29%	19.05%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	55%	34.62%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	10%	9.09%

ANALISIS COMPARATIVO CEA PREOPERATORIO / CEA POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de CEA postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de CEA pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango de las mismas.

De los resultados recabados podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

CEA-PREOPERATORIO/CEA POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el CEA preoperatorio fue de $\bar{X} = 296,16$ ng/ml con desviación típica 315,32. Para el CEA postoperatorio fueron $\bar{X} = 546,70$ ng/ml y $s = 800,02$ (Fig. CEA-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del CEA (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste obtuvimos una significación estadística de $p < 0.05$.

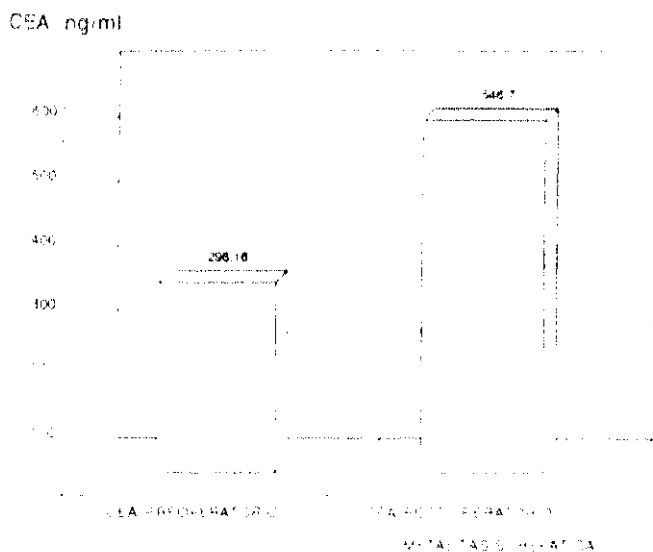


Fig. CEA-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de CEA preoperatorio vs CEA postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

CEA PREOPERATORIO/CEA POSTOPERATORIO (sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el CEA preoperatorio fue de $\bar{x} = 17,87$ ng/ml con desviación típica $s = 53,71$. Para el CEA postoperatorio los valores obtenidos fueron $\bar{x} = 2,95$ y $s = 2,26$ (Fig. CEA-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en estas condiciones fue significativo para una $p < 0,001$.

CEA ng/ml

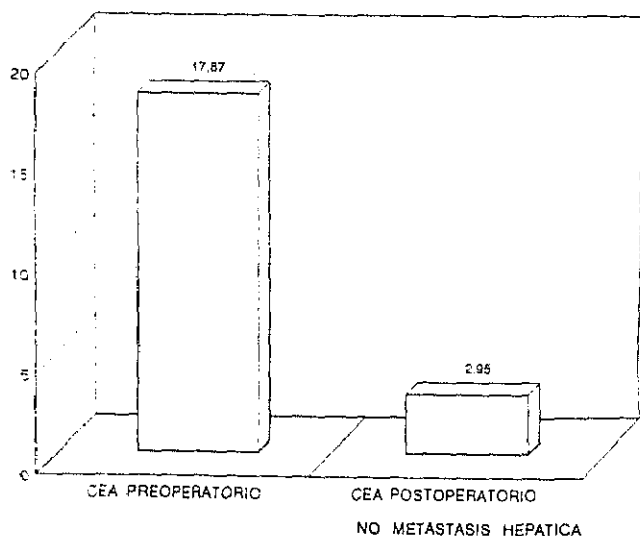


Fig. CEA-7

Comparación de medias (muestras pareadas)
de CEA preoperatorio vs CEA postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática

CEA / RECIDIVA REGIONAL

Para analizar el posible valor predictivo del CEA en la detección precoz de recidiva locorregional, hicimos un estudio comparativo con los valores del marcador tumoral en cada revisión.

En el seguimiento, que se realizó a 5 años, se examinaron las cifras del CEA en el paciente teóricamente libre de enfermedad tumoral versus las del enfermo con recidiva tumoral regional. El análisis, confrontando ambos valores, mostró el escaso incremento (no significativo) que experimentaba el marcador en los casos en los que aparecía recidiva. (Fig. CEA-8)

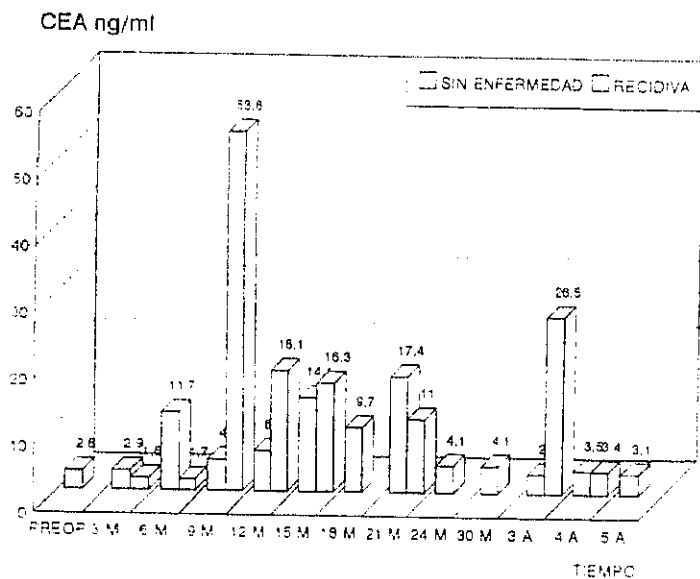


Fig. CEA-8

Análisis comparativo del CEA
en el enfermo teóricamente libre de enfermedad versus
el enfermo con recidiva tumoral

CEA / METASTASIS HEPATICAS (Monitorización)

Con el fin de evaluar el interés clínico del CEA en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del CEA para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y obtuvimos finalmente una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. CEA-9-16).

RESULTADOS

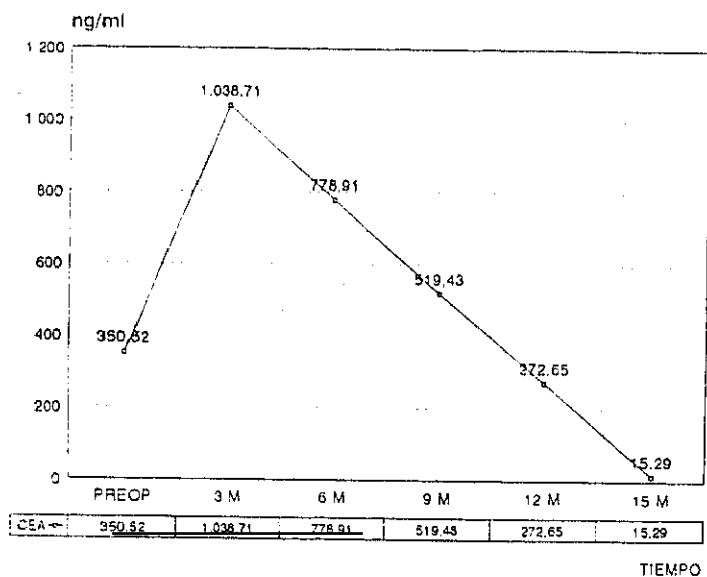


Fig. CEA-9
Monitorización del CEA
en los enfermos con metástasis hepática
en el momento del diagnóstico

RESULTADOS

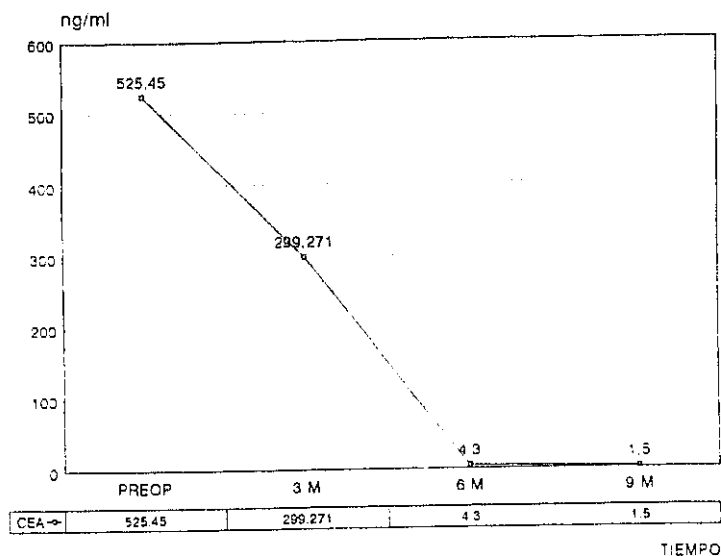


Fig. CEA-10
Monitorización del CEA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 3 meses del seguimiento

RESULTADOS

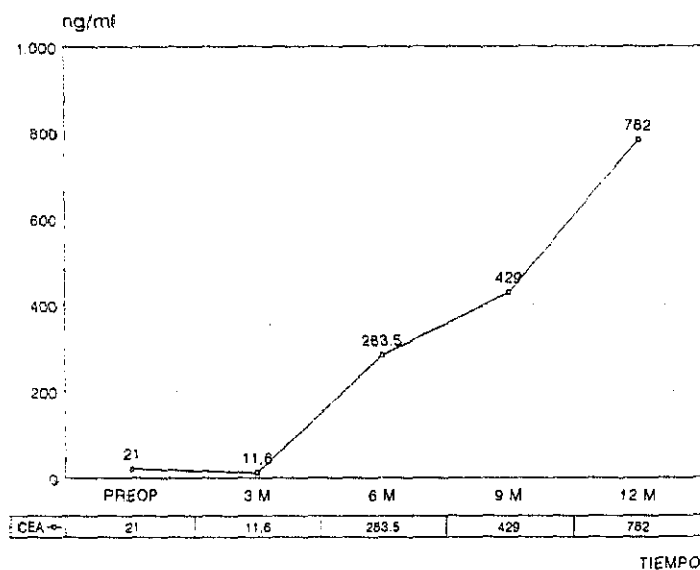


Fig. CEA-11
Monitorización del CEA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 6 meses del seguimiento

RESULTADOS

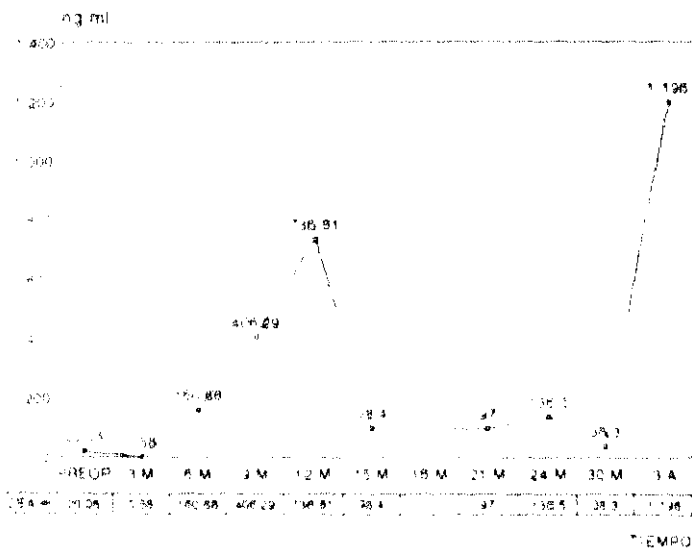


Fig. CEA-12
Monitorización del CEA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 9 meses del seguimiento

RESULTADOS

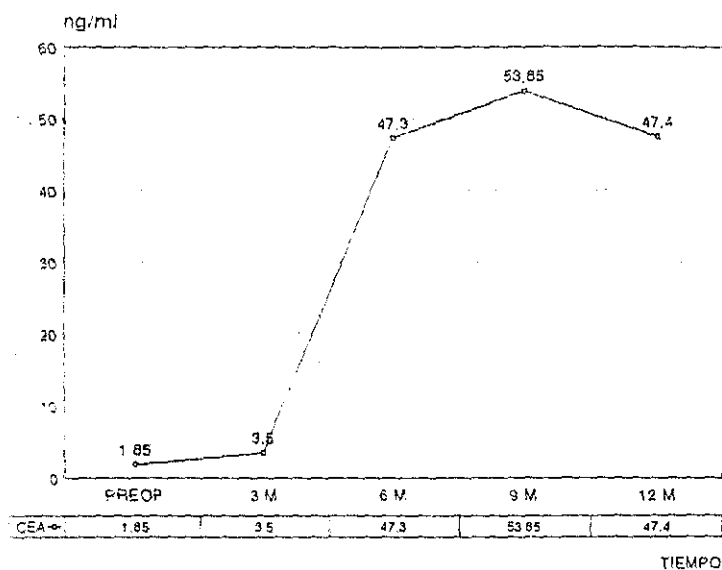


Fig. CEA-13
*Monitorización del CEA
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 12 meses del seguimiento*

RESULTADOS

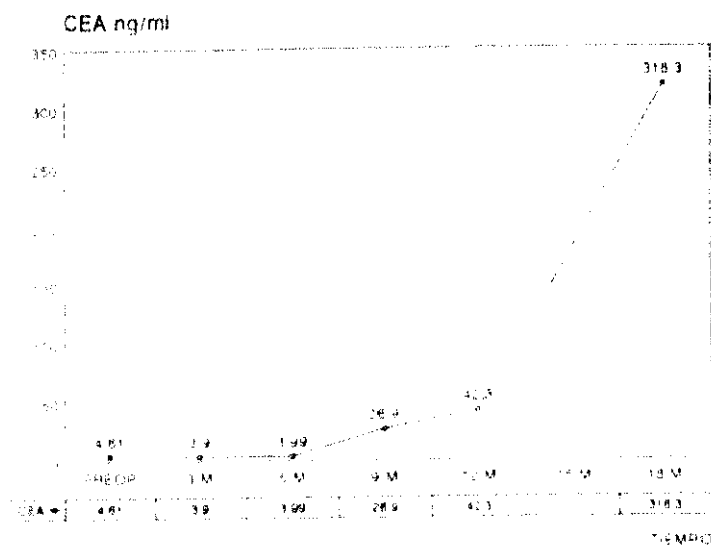


Fig. CEA-14
*Monitorización del CEA
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 18 meses del seguimiento*

RESULTADOS

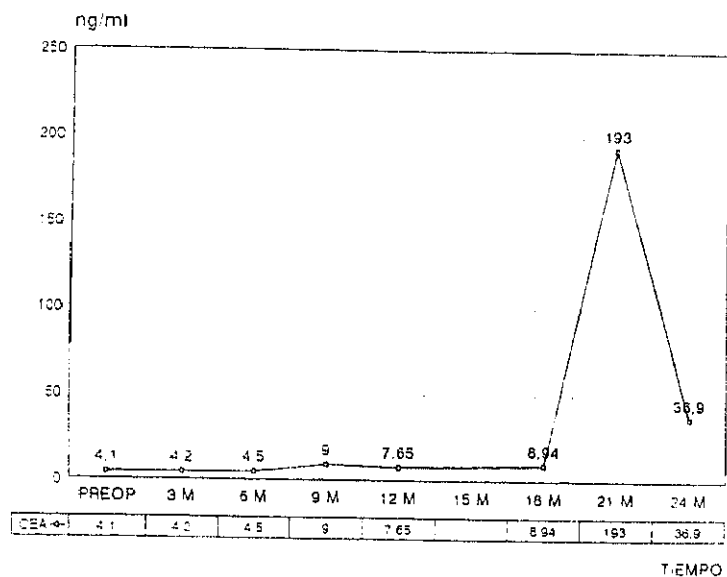


Fig. CEA-15
Monitorización del CEA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 24 meses del seguimiento

RESULTADOS

En los casos con metástasis hepática en el momento del diagnóstico, las cifras de CEA se muestran ya muy altas en el inicio del estudio ($x = 350,52$), elevándose al triple en la siguiente revisión. Puesto que esta revisión corresponde a la realizada a los tres meses post-cirugía oncológica, podemos constatar el valor del CEA como reflejo del estado metastásico y su escasa capacidad para influir en el comportamiento del tumor primario.

Se puede observar, en las diferentes curvas, el incremento que experimenta el marcador previo a la aparición de la metástasis hepática. El descenso de las cifras en ulteriores revisiones traduce el efecto del tratamiento quimioterápico (Fig. CEA-9 y Fig. CEA-12).

Para elaborar una curva modelo del comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores encontrados 3 y 6 meses antes de que apareciera la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

El resultado de este estudio se recoge gráficamente en la Fig. CEA-10).

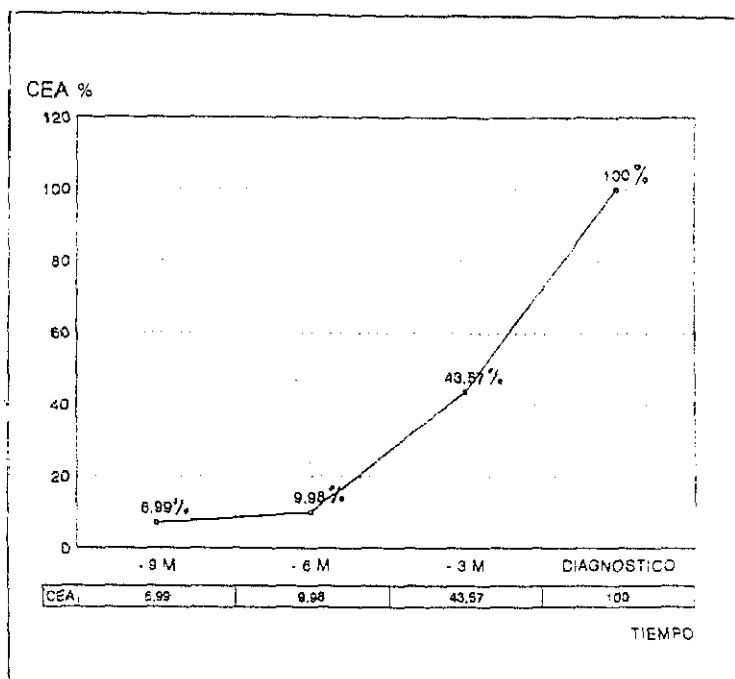


Fig. CEA-16

*Curva resumen del comportamiento del CEA
ante la aparición de metástasis hepáticas
(Se muestra el porcentaje de elevación con respecto
al nivel alcanzado por el marcador en el momento del diagnóstico)*

AFP

AFP PREOPERATORIO

Los valores globales medios del AFP preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 3,15 ng/ml con desviación típica de 5,80 lo que representaba un coeficiente de variación de 183,7. Los valores oscilaron entre un mínimo de 0 ng/ml y un máximo de 38 ng/ml.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 0,81. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (1,56 - 4,75), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de AFP preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de $3,15 \pm 1,58$ ng/ml (Tabla AFP-1 y Fig. AFP-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos, y tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, el AFP no se ajusta a una distribución normal, por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de AFP fue de $2,6 \pm 0,4$ ng/ml. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste fue estadísticamente significativo con ($p < 0,05$). (Fig. AFP-1).

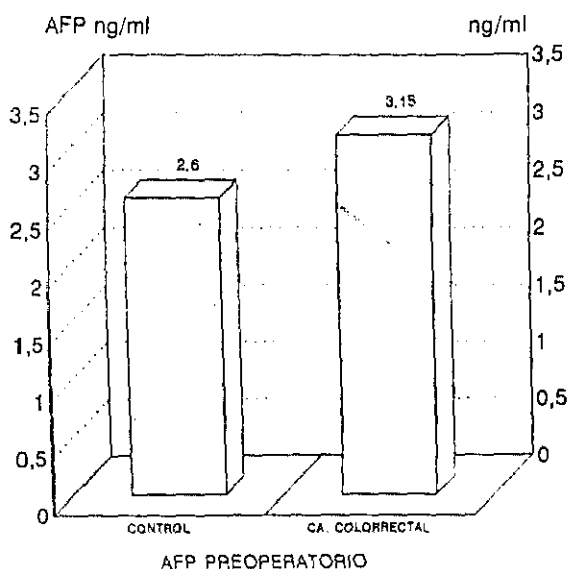


Fig. AFP-1

*Niveles de AFP preoperatorio
Comparación Control) Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

AFP PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

AFP Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 6,27 ng/ml con desviación típica de 11,01. El valor máximo fue 38 ng/ml, siendo el mínimo de 0 ng/ml que se registró en dos enfermos, uno con tumor en recto y otro en sigma, ambos en estadio C y metástasis hepática sincrónica. Las cifras de AFP contrastan con los valores extraordinariamente elevados que se registraron para el CEA y CA 19.9. la supervivencia de estos enfermos fue de 3 y 5 meses respectivamente.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de AFP de $6,27 \pm 6,51$ ng/ml. (Tabla AFP-1 y Fig. AFP-2)

AFP Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 2,34$ ng/ml con desviación típica $s = 2,98$. Los valores máximo y mínimo fueron 11,84 ng/ml y 0 ng/ml respectivamente. El valor máximo encontrado correspondió a un enfermo con adenocarcinoma de colon izquierdo, moderadamente diferenciado y estadio B. No presentó pólipos ni metástasis sincrónica y se normalizaron sus cifras de AFP a los 6 meses sin más tratamiento que la cirugía del tumor primario.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 2,34 \pm 0,94$ ng/ml (Tabla AFP-1 y Fig. AFP-2).

TABLA AFP-1

Estadística básica de los niveles de AFP preoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	3.15	5.80	(0-38)	183.7	0.21	3.15 $\pm$ 1.58
MET. HEPATICA	6.27	11.01	(0.38)	175.57	3.32	6.27 $\pm$ 6.51
NO MET. HEPAT.	2.34	2.98	(0-11.84)	127.32	0.48	2.34 $\pm$ 0.94

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis (Test de MANN-WHITNEY) no encontramos significación estadística.

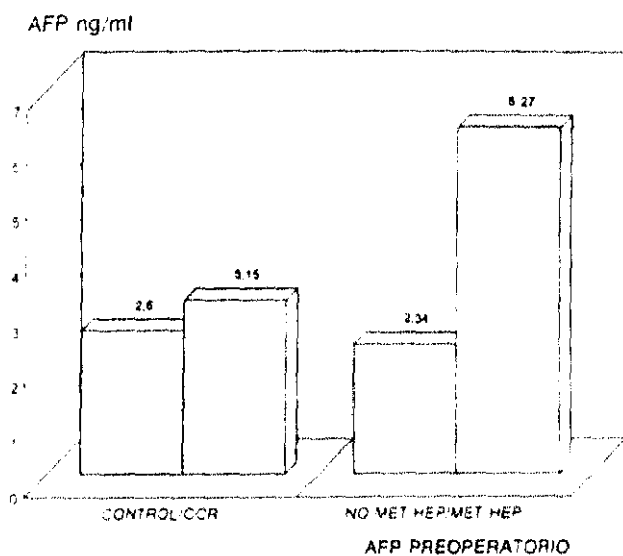


Fig. AFP-2
Niveles de AFP preoperatorio
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática

AFP/ ESTADIO TUMORAL

Para conocer las implicaciones que el estadio tumoral y en concreto el grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, podía tener en los niveles del AFP, hicimos un estudio de medidas de centralización para muestras independientes tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños de cada muestra y efectuamos un contraste, siguiendo el test de MANN-WHITNEY, entre los valores obtenidos en estadios precoces (A-B) vs estadios tardíos (C-D).

Para el estadio A, la media muestral del AFP fue de 4,57 ng/ml con desviación típica de 3,20 y error estándar de 1,30. Los valores de la media no se incrementaron conforme el estadio tumoral era más avanzado, apareciendo unos valores para el estadio B de $\bar{x} = 2,37$; $s = 3,01$ y $\sqrt{x} = 0,60$; para el C $\bar{x} = 3,91$; $s = 9,86$ y $\sqrt{x} = 2,54$ y, siendo de $\bar{x} = 3,17$; $s = 2,39$ y $\sqrt{x} = 1,19$ para el estadio D (resultados expresados en ng/ml).

Conocido el error estándar de la media muestral, las medias poblacionales para una $p < 0,05$ (95% probabilidad) fueron de A = $4,57 \pm 2,54$ ng/ml; B = $2,37 \pm 1,17$ ng/ml; C = $3,91 \pm 4,97$ ng/ml y D = $3,17 \pm 2,33$ ng/ml (Tabla AFP-2 y Fig. AFP-3).

Al realizar el contraste entre los estadios A y B vs C y D no obtuvimos significación estadística.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles de AFP, el tumor primario y las metástasis hepáticas por separado, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez con la condición de que no existiera metástasis hepática en el momento del diagnóstico. Los resultados los resumimos en la Tabla AFP-2 y Fig. AFP-3. Al realizar el contraste de nuevo entre los estadios A y B vs C y D, si obtuvimos, en este caso, significación estadística ($p < 0,05$).

TABLA AFP-2

Niveles de AFP preoperatorio según el estadio tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{S}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
A	4.57	3.20	1.30	4.57 ± 2.54
B	2.37	3.01	0.60	2.37 ± 1.17
C	3.91	9.86	2.54	3.91 ± 4.97
D	3.17	2.39	1.19	3.17 ± 2.33
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
A	4.57	3.20	1.30	4.57 ± 2.54
B	2.51	3.16	0.67	2.51 ± 1.31
C	0.42	0.59	0.20	0.42 ± 0.39
D	1.50	2.12	1.50	1.50 ± 2.94

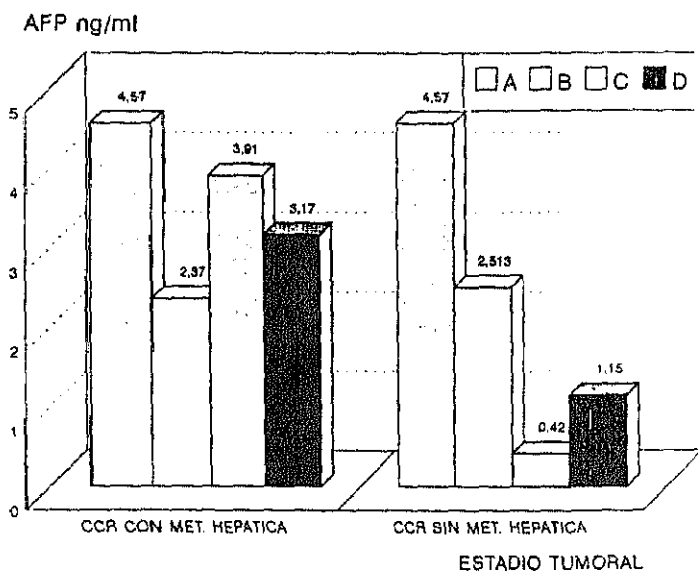


Fig. AFP-3

*Influencia del Estado tumoral en los niveles de AFP preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

AFP/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de AFP, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{X} = 2,72$ con $s = 2,60$ y $\sqrt{X} = 0,54$. Los valores fueron similares cuando había una moderada diferenciación tumoral con cifras de $\bar{X} = 2,26$; $s = 4,57$ y $\sqrt{X} = 1,37$. En el grado indiferenciado los valores se incrementaron discretamente con respecto a los grados anteriores, apareciendo una media de $\bar{X} = 3,90$; $s = 1,55$ y $\sqrt{X} = 0,9$ (resultados en ng/ml).

Las medias poblacionales para un $p < 0,05$ fueron de $2,72 \pm 1,05$ ng/ml; $2,26 \pm 2,68$ ng/ml y $3,90 \pm 1,76$ ng/ml para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla AFP-3 y Fig. AFP-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

* (D) vs (MD) + (I) y

* (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística. En el segundo, el discreto tamaño del grupo (I) impidió realizar la comparación.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles AFP independientemente el tumor primario y las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática sincrónicas. Los resultados quedan expresados en la Tabla AFP-3 y Fig. AFP-4

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=2$).

TABLA AFP-3

Niveles de AFP preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral
(Comparación según presencia o ausencia
de metástasis hepática)

	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{s}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORECTAL (Pobl. global)				
DIFERENC.	2.72	2.60	0.54	2.72 ± 1.05
MOD. DIF.	2.26	4.57	1.37	2.26 ± 2.66
INDIF.	3.90	1.55	0.90	3.90 ± 1.76
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
DIFERENC.	2.74	2.93	0.71	2.74 ± 1.39
MOD. DIF.	1.83	4.42	1.67	1.83 ± 3.27
INDIF.	3.00	0	0	3.00

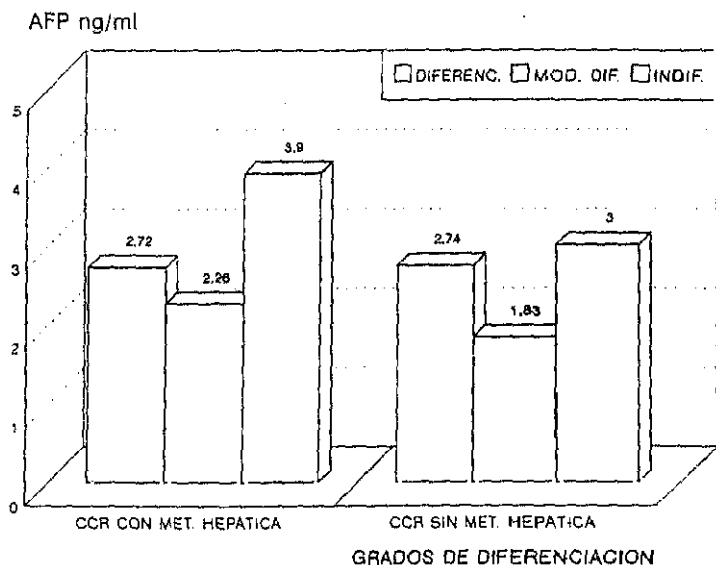


Fig. AFP-4
*Influencia del Grado de diferenciación tumoral
 en los niveles de AFP preoperatorio
 Comparación de los casos con y sin metástasis hepática*

AFP POSTOPERATORIO

Los valores globales medios de AFP postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{X} = 5,91$ ng/ml con desviación típica de $s = 16,66$ lo que representaba un coeficiente de variación de 281,59. Los valores oscilaron entre un mínimo de 0 ng/ml y un máximo de 98,3 ng/ml.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 2,85. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (0,31 - 11,52), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de AFP preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de $5,91 \pm 5,58$ ng/ml (Tabla AFP-4 y Fig. AFP-5).

TABLA AFP-4

Estadística básica de los niveles de AFP postoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	5.91	16.66	(0-98.3)	281.59	2.85	5.91 ± 5.58
MET. HEPATICA	3.88	3.37	(0-9.9)	86.73	1.19	3.88 ± 2.33
NO MET. HEPAT.	2.87	3.47	(0-11.3)	120.88	0.69	2.87 ± 1.35

AFP POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del AFP postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

AFP Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 3.88 ng/ml con desviación típica de 3.37. El valor máximo fue 9.9 ng/ml siendo el mínimo de 0 ng/ml, que correspondió a un enfermo con cáncer de localización derecha en estadio C y moderado grado de diferenciación, que tuvo una supervivencia de 25 meses.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de AFP de 3.88 ± 2.33 ng/ml. (Tabla AFP-4 y Fig. AFP-5)

Estos datos corresponden al estudio del grupo metástasis hepática depurando un valor extremo situado a $+ 3 s$ (AFP= 99.8 ng/ml). Si consideramos el total del grupo sin excluir este valor, la media se eleva espectacularmente a 14.37 ng/ml.

AFP Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 2,87$ ng/ml con desviación típica $s = 3,47$. Los valores máximo y mínimo fueron 11.3 ng/ml y 0 ng/ml respectivamente. El valor máximo se observó en una enferma con adenocarcinoma de colon ascen-

RESULTADOS

dente en estadio A y poliposis sincrónica. Las cifras se normalizaron a partir del noveno mes de seguimiento y continuaron así hasta su defunción a los 28 meses postcirugía.

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 2,87 \pm 1,35$ ng/ml (Tabla AFP-4 y Fig. AFP-5).

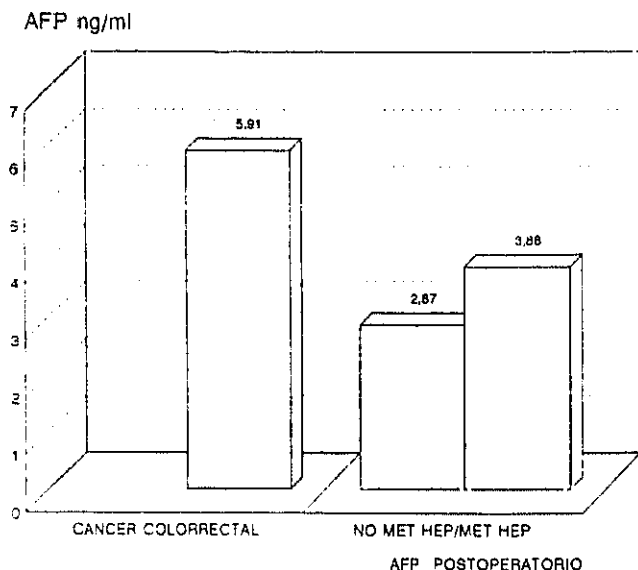


Fig. AFP-5

Niveles de AFP postoperatorio

*Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
y los casos con presencia o ausencia de metástasis hepática*

Los valores del AFP postoperatorio en los casos sin metástasis hepática, evaluados a los tres meses, nos sirvieron como valores de referencia.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis obtuvimos una discreta significación estadística ($p < 0.1$).

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de AFP postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VPP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (PFP)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte AFP= 2,87 ng/ml (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para $AFP = \bar{x} + s$ (2,87 + 3,47 ng/ml), lo que representaba un valor de 6,34 ng/ml. Los resultados los expresamos en la Tabla AFP-5.

Tabla AFP-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de AFP postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.		
	AFP=2,87	AFP=6,34
Sensibilidad (S)	66.66%	33.33%
Especificidad (E)	68%	80%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	42.86%	37.50%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	85%	76.92%
Proporción de Falsos Positivos (PFP)	32%	20%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	33.33%	66.66%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	57.14%	62.50%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	15%	23.08%

ANALISIS COMPARATIVO AFP PREOPERATORIO/ AFP POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de AFP postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de AFP pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON, que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango entre las mismas.

De los resultados obtenidos podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

AFP-PREOPERATORIO/AFP POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el AFP preoperatorio fue de $\bar{X} = 4,00$ ng/ml con desviación típica 4,11. Para el AFP postoperatorio fueron $\bar{X} = 20,23$ ng/ml y $s = 38,40$ (Fig. AFP-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del AFP (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste no obtuvimos significación estadística.

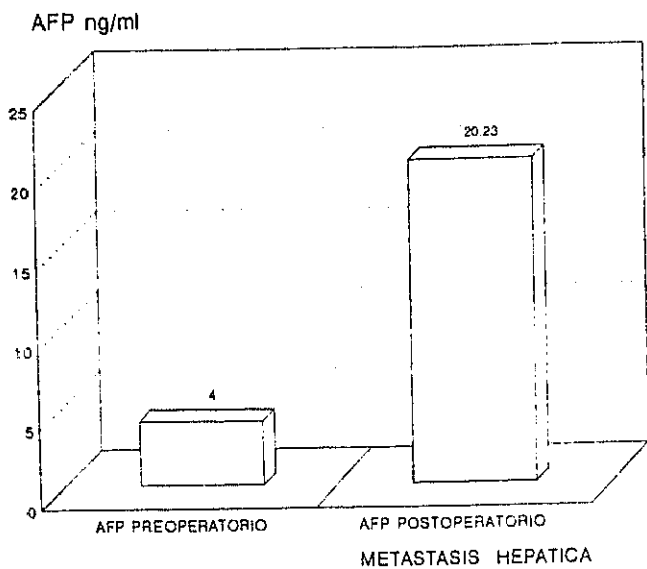


Fig. AFP-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de AFP preoperatorio vs AFP postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

AFP PREOPERATORIO/AFP POSTOPERATORIO (Sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el AFP preoperatorio fue de $\bar{X} = 2,90$ ng/ml con desviación típica $s = 3,39$. Para el AFP postoperatorio los valores obtenidos fueron $\bar{X} = 3,04$ y $s = 3,66$ (Fig. AFP-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en éstas condiciones no mostró tampoco significación estadística.

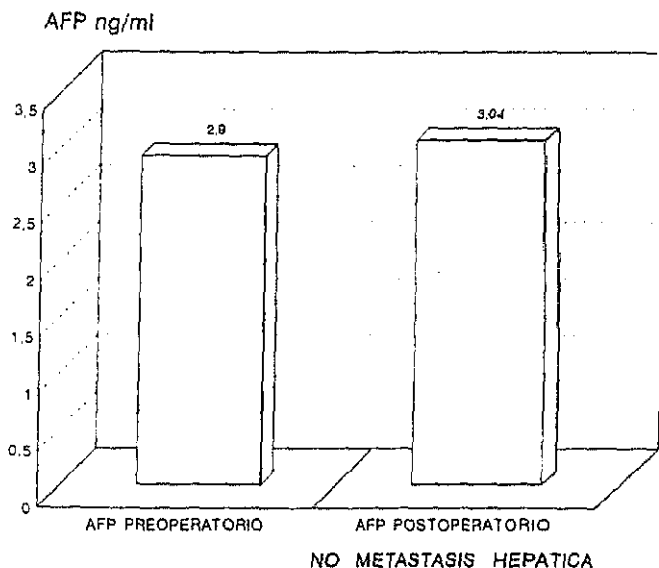


Fig. AFP-7

Comparación de medias (muestras pareadas)
de AFP preoperatorio vs AFP postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática

AFP/ METASTASIS HEPATICA **(Monitorizacion)**

Con el fin de evaluar el interés clínico del AFP en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del AFP para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y tratamos de construir, finalmente, una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. AFP-8-14).

RESULTADOS

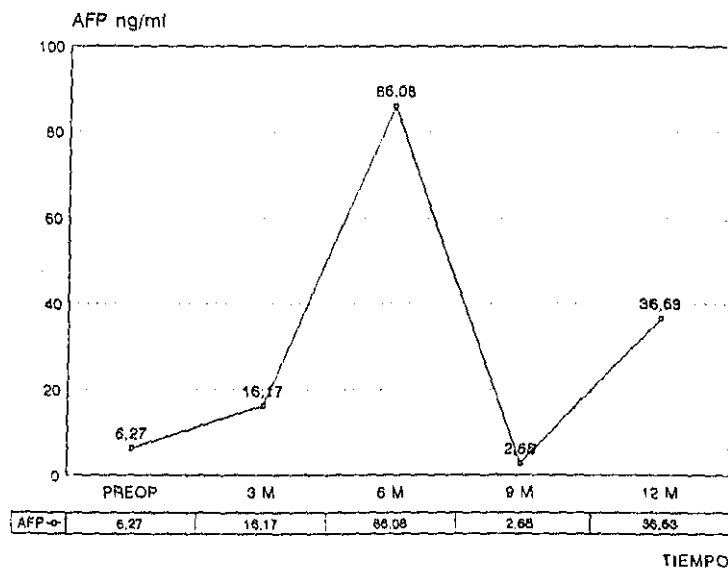


Fig. AFP-8
Monitorización del AFP
en los enfermos con metástasis hepática
en el momento del diagnóstico

RESULTADOS

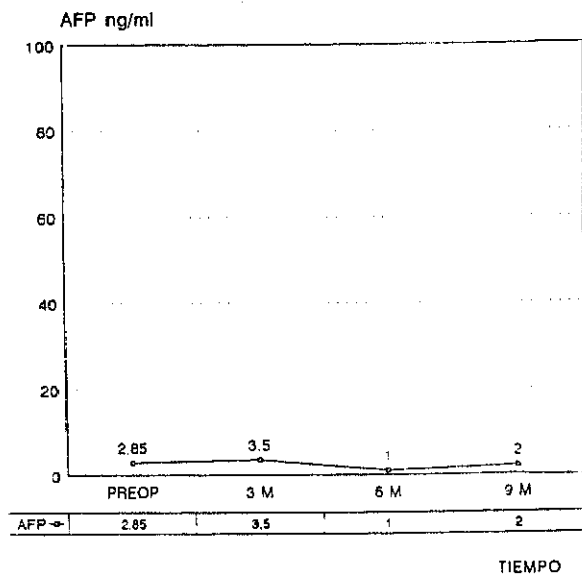


Fig. AFP-9
Monitorización del AFP
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 3 meses del seguimiento

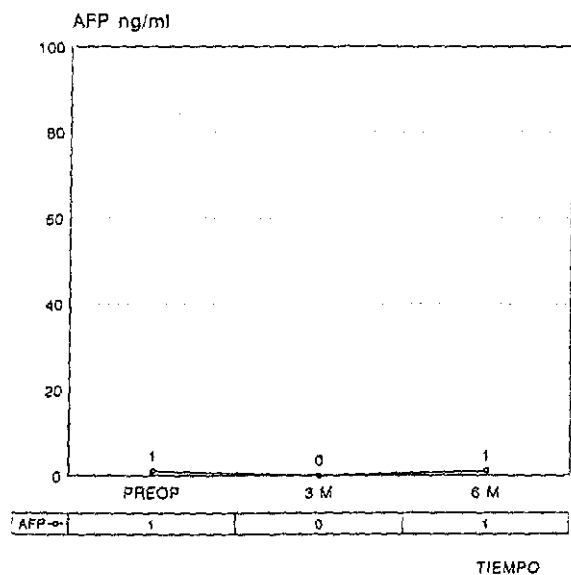


Fig. AFP-10
Monitorización del AFP
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 6 meses del seguimiento

RESULTADOS

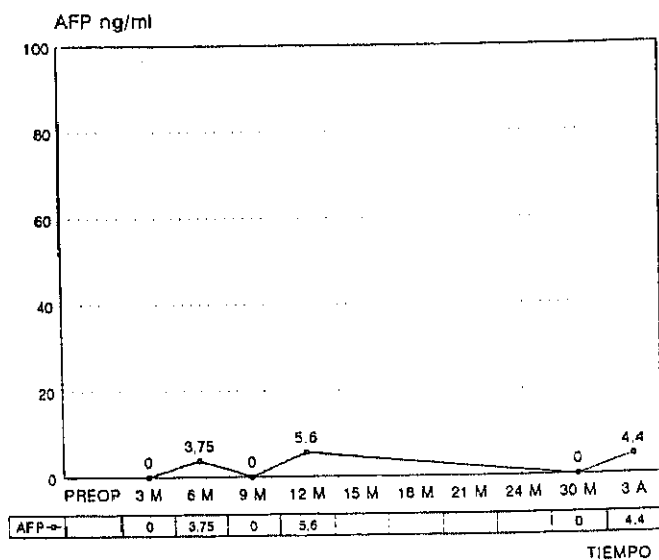


Fig. AFP-11
Monitorización del AFP
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 9 meses del seguimiento

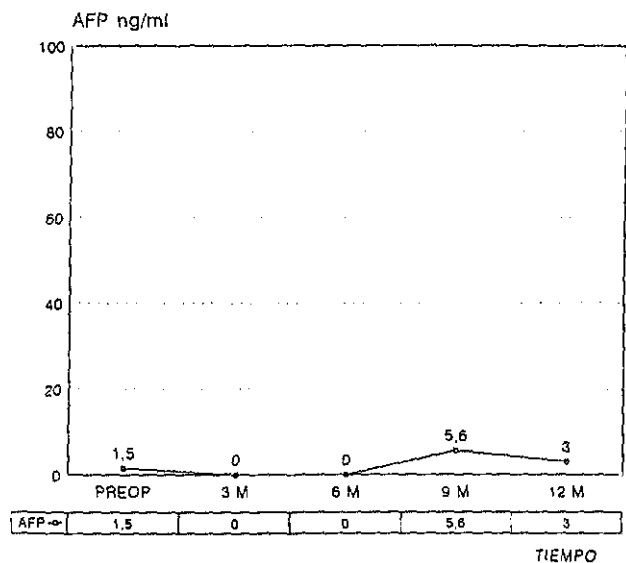


Fig. AFP-12
Monitorización del AFP
*en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 12 meses del seguimiento*

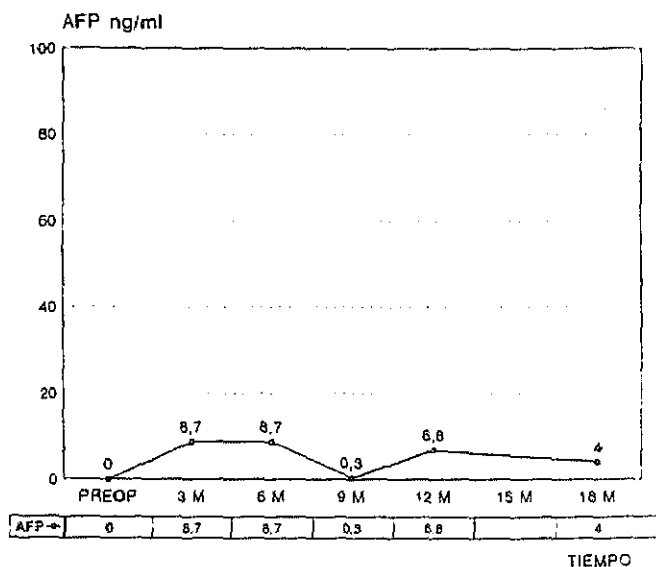


Fig. AFP-13
Monitorización del AFP
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 18 meses del seguimiento

RESULTADOS

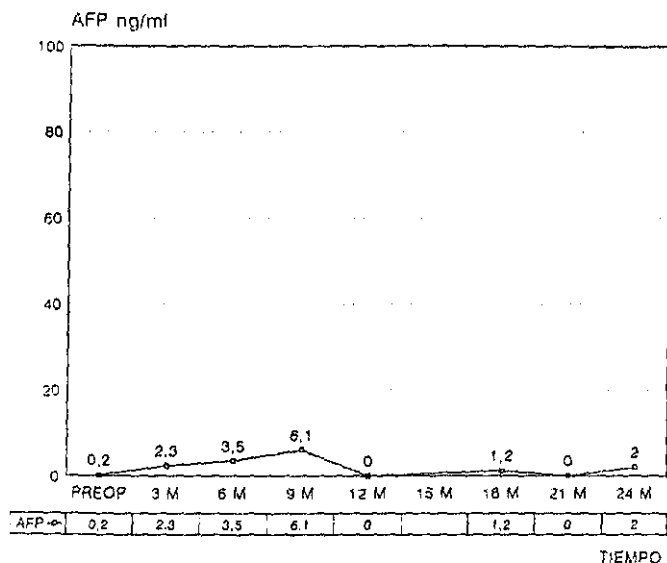


FIG. AFP-I4

*Monitorización del AFP
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 24 meses del seguimiento*

RESULTADOS

Para elaborar una curva modelo del comportamiento del marcador tumoral, era preciso analizar las medias de los valores encontrados 3 y 6 meses antes de que apareciera la metástasis y calcular el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

La escasa variación en los valores registrados ha impedido la realización de esta curva patrón. No obstante, para ofrecer una aproximación al comportamiento del marcador tumoral, se ha confeccionado una curva representando gráficamente los valores en unidades de concentración. El resultado habla por sí solo confirmando el escaso valor de la AFP en la predicción diagnóstica de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (Fig. AFP-15).

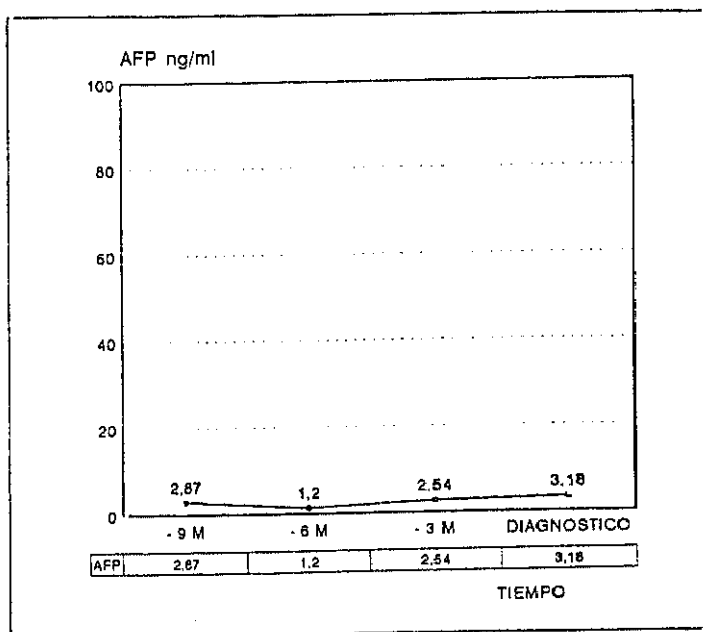


Fig. AFP-15
*Curva resumen del comportamiento del AFP
 ante la aparición de metástasis hepáticas
 (Se han representado gráficamente los valores del marcador tumoral
 en unidades de concentración, expresando su variación
 a 9, 6 y 3 meses del diagnóstico de la metástasis hepática)*

CA 19.9

CA 19.9 PREOPERATORIO

Los valores promedio del CA 19.9 preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 71.39 U/ml con desviación típica de 176.28 lo que representaba un coeficiente de variación de 246.92. Los valores oscilaron entre un mínimo de 0 U/ml y un máximo de 1283 U/ml.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 20.22. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (31,76 - 11.02), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de CA 19.9 preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 71.39 ± 39.63 U/ml (Tabla CA 19.9-1 y Fig. CA 19.9-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos y, tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, el CA 19.9 no se ajusta una distribución normal por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de CA 19.9 fue de 14.4 ± 1.3 U/ml. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste mostró un alto nivel de significación estadística ($p < 0,001$) (Fig. CA 19.9-1).

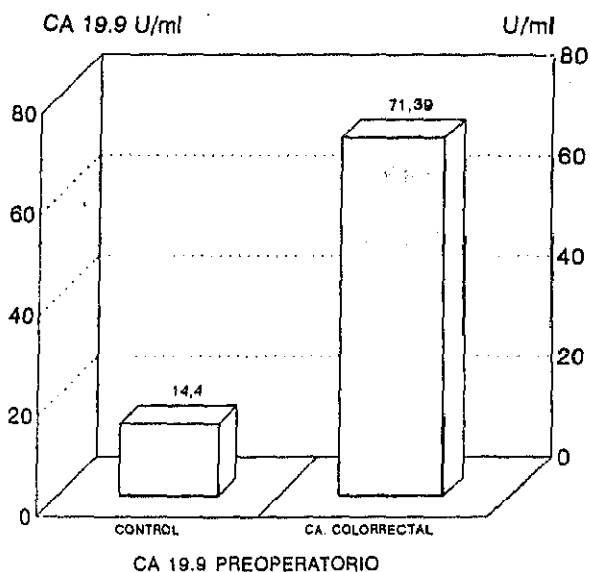


Fig. CA 19.9-1

*Niveles de CA 19.9 preoperatorio
Comparación Control/Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

CA 19.9 PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

CA 19.9 Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 225.94 U/ml con desviación típica de 331.60. El valor máximo fue 1283 U/ml, siendo el mínimo de 39 U/ml que se registró en un enfermo con adenocarcinoma de sigma, estadio B, moderado grado de diferenciación y adenomas tubulares y tubulo-villosos. La supervivencia de este enfermo fue de 9 meses.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de CA 19.9 de 225.94 ± 157.62 U/ml (Tabla CA 19.9-1 y Fig. CA 19.9-2)

CA 19.9 Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 27.08$ U/ml con desviación típica $s = 29.08$. Los valores máximo y mínimo fueron 120 U/ml y 0 U/ml respectivamente. El valor máximo fue encontrado en dos enfermas: Una con tumor de localización derecha y estadio C que falleció a los 15 meses tras recidiva endoluminal, y la otra con adenocarcinoma de recto en estadio B bien diferenciado que continuó viva tras 46 meses de seguimiento. En ambos casos este valor tan elevado del CA 19.9 se normalizó en la siguiente revisión sin más tratamiento que la cirugía del tumor primario.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $u = 27.08 \pm 7.46$ U/ml (Tabla CA 19.9-1 y Fig. CA 19.9-2).

TABLA CA 19.9-1

Estadística básica de los niveles de CA 19.9 preoperatorios
para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática

	MEDIA (x)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	71.39	176.28	{0-1283}	246.92	20.22	71.39±39.63
MET. HEPATICA	225.94	331.60	{39-1283}	146.76	80.42	225.94±157.6
NO MET. HEPAT.	27.08	29.08	{0-120}	107.38	3.81	27.08±7.46

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis (test de MANN-WHITNEY) encontramos un excelente nivel de significación estadística, mostrando una $p < 0.001$.

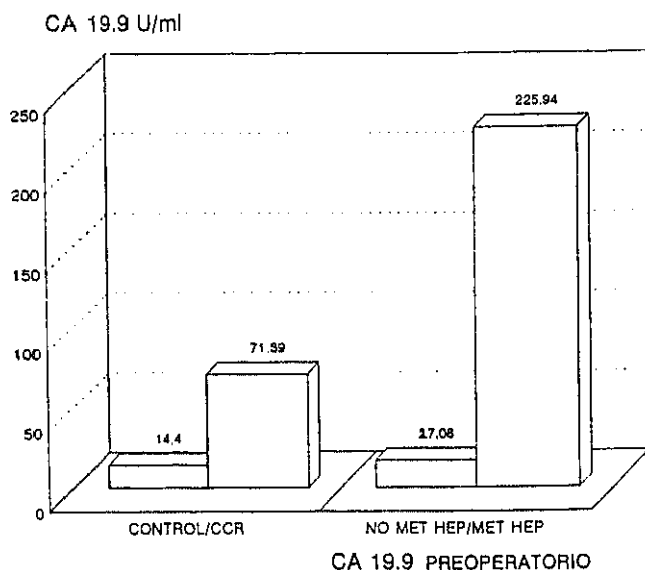


Fig. CA 19.9-2
Niveles de CA 19.9 preoperatorio
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática

CA 19.9/ ESTADIO TUMORAL

Para conocer las implicaciones que el estadio tumoral y en concreto el grado de infiltración tumoral en la pared intestinal, podía tener en los niveles del CA 19.9, hicimos un estudio de medidas de centralización para muestras independientes tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños de cada muestra y efectuamos un contraste, siguiendo el test de MANN-WHITNEY, entre los valores obtenidos en estadios precoces (A-B) vs estadios tardíos (C-D).

Para el estadio A, la media muestral del CA 19.9 fue de 26.44 U/ml con desviación típica de 34.10 y error estándar 12.05. Los valores de la media se incrementaron a medida que el estadio tumoral era más avanzado, apareciendo unos valores para el estadio B de $\bar{X} = 66.13$; $s = 217.4$ y $\sqrt{X} = 37.29$; para el C de $\bar{X} = 60.04$; $s = 49.81$ y $\sqrt{X} = 9.96$ y, siendo de $\bar{X} = 162.74$; $s = 275.72$ y $\sqrt{X} = 91.84$ para el estadio D (resultados expresados en U/ml).

Conocido el error estándar de la media muestral, las medias poblacionales para una $p < 0,05$ (95% probabilidad) fueron de A = 26.44 ± 23.61 U/ml; B = 66.13 ± 73.08 U/ml; C = 60.04 ± 19.52 U/ml y D = 162.74 ± 180 U/ml (Tabla CA 19.9 -2 y Fig. CA 19.9-3).

Al realizar el contraste entre los estadios A y B vs C y D obtuvimos un alto nivel de significación estadística ($p < 0.01$).

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles de CA 19.9, el tumor primario y las metástasis hepáticas por separado, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez con la condición de que no existiera metástasis hepática en el momento del diagnóstico. Los resultados quedan expresados en la Tabla CA 19.9-2 y Fig. CA 19.9-3. Al realizar el contraste de nuevo entre los estadios A y B vs C y D, no obtuvimos, en este caso, significación estadística.

TABLA CA 19.9-2

Niveles de CA 19.9 preoperatorio según el estadio tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{S}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
A	26.44	34.10	12.05	26.44 $\pm$ 23.61
B	66.13	217.45	37.29	66.13 $\pm$ 73.08
C	60.04	49.81	9.96	60.04 $\pm$ 19.52
D	162.74	275.52	91.84	162.74 $\pm$ 180
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
A	26.44	34.10	12.05	26.44 $\pm$ 23.61
B	25.75	27.43	5.00	25.75 $\pm$ 9.8
C	30.57	33.64	8.41	30.57 $\pm$ 16.48
D	24.42	18.33	9.16	24.42 $\pm$ 17.95

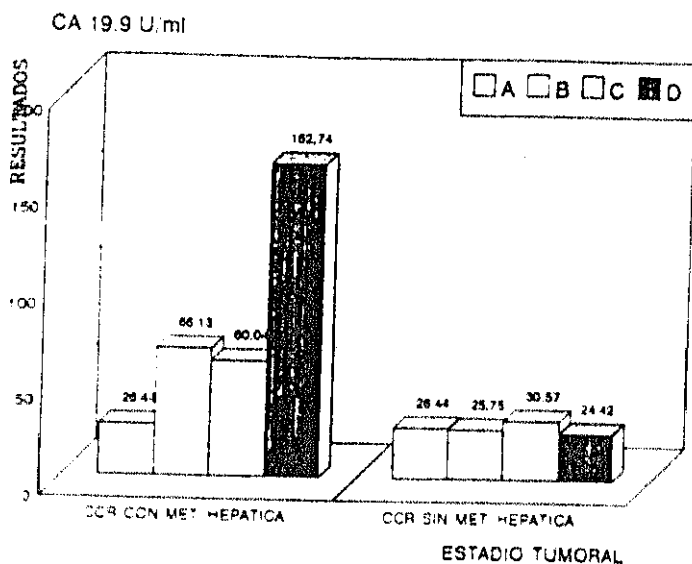


Fig. CA 19.9-3

*Influencia del Estadío tumoral en los niveles de CA 19.9 preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

CA 19.9/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de CA 19.9, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{x} = 76.02$ con $s = 227.78$ y $\sqrt{Vx} = 40.91$. Los valores descendieron algo cuando había una moderada diferenciación tumoral presentando cifras de $\bar{x} = 46.35$; $s = 49.95$ y $\sqrt{Vx} = 12.49$. En el grado indiferenciado los valores se incrementaron notablemente con respecto a los grados anteriores, apareciendo una media de $\bar{x} = 322.43$; $s = 487.26$ y $\sqrt{Vx} = 281.32$ (resultados en U/ml).

Las medias poblacionales para una $p < 0,05$ fueron de 76.02 ± 80.18 U/ml; 46.3 ± 49.9 U/ml y 322.4 ± 631.9 U/ml para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla CA 19.9-3 y Fig. CA 19.9-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

- * (D) vs (MD) + (I) y
- * (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística. En el segundo la comparación no pudo realizarse por ser el grupo (I) de tamaño insuficiente.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles CA 19.9 independientemente el tumor primario y las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática sincrónica. Los resultados quedan expresados en la Tabla CA 19.9-3 y Fig. CA 19.9-4

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser (I) de tamaño reducido.

TABLA CA 19.9-3

Niveles de CA 19.9 preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral
(Comparación según presencia o ausencia
de metástasis hepática)

	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	ERROR ESTANDAR (σ)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
DIFERENC.	76.02	227.78	40.91	76.02 + 80.18
MOD. DIF.	46.25	49.95	12.49	46.35 + 49.9
INDIF.	322.43	487.26	281.32	322.43 + 631.9
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
DIFERENC.	25.59	28.53	5.59	25.59 + 10.95
MOD. DIF.	21.53	29.66	8.94	21.53 + 17.52
INDIF.	41.15	11.52	8.15	41.15 + 15.97

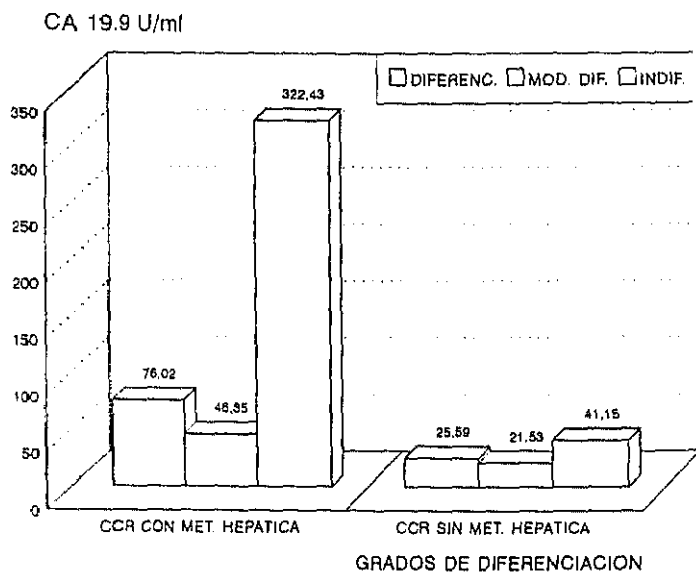


Fig. CA 19.9-4

*Influencia del Grado de diferenciación tumoral
en los niveles de CA 19.9 preoperatorio
Comparación de los casos con y sin metástasis hepática*

CA 19.9 POSTOPERATORIO

Los valores promedio de CA 19.9 postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{x} = 202.76$ U/ml con desviación típica de $s = 808.19$ lo que representaba un coeficiente de variación de 398.58. Los valores oscilaron entre un mínimo de 0 U/ml y un máximo de 4675 U/ml.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 112.07. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de $-16.90 \sim 422.43$, lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de CA 19.9 preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 202.76 ± 219.6 U/ml (Tabla CA 19.9-4 y Fig. CA 19.9-5).

TABLA CA 19.9-4

Estadística básica de los niveles de CA 19.9 postoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TÍPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORECT.	202.76	808.19	(0-4675)	398.58	112.07	202.76 ± 219.6
MET. HEPATICA	310.77	863.54	(3.28-3656)	277.86	209.43	310.77 ± 410.4
NO MET. HEPAT.	15.12	11.08	(0-59.8)	86.48	2.31	15.12 ± 4.52

CA 19.9 POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del CA 19.9 postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

CA 19.9 Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 310.77 U/ml con desviación típica de 863.54. El valor máximo fue 3656 U/ml siendo el mínimo de 3.28 U/ml, que correspondió a una enferma con tumor de recto en estadio C y bien diferenciado, que tuvo una supervivencia de 1 año, habiendo presentado 6 meses antes una recidiva endoluminal.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de CA 19.9 de 310.77 ± 410.48 . (Tabla CA 19.9-4 y Fig. CA 19.9-5).

Estos datos corresponden al estudio del grupo metástasis hepática depurando un valor extremo situado a + 3 s (CA 19.9 = 4675). Si consideramos el total del grupo sin excluir este valor, la media se eleva artificialmente a 553.23 U/ml.

CA 19.9 Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 15.12$ U/ml con desviación típica $s = 13.08$. Los valores máximo y mínimo fueron 59.8 U/ml y 0 U/ml respectivamente.

RESULTADOS

Igual que en el caso anterior depuramos un valor extremo situado a $+ 3 s$ de $\bar{x}$ (CA 19.9= 93 U/ml), correspondiente a un enfermo con adenocarcinoma de sigma en estadio B bien diferenciado. Este enfermo, que estuvo en estudio 39 meses, fue intervenido con resección anterior por su proceso neoplásico y, posteriormente, pancolectomizado por presentar una poliposis tipo adenoma tubulo-veloso. Además era portador de una cirrosis macronodular.

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 15.12 \pm 4.52$ U/ml (Tabla CA 19.9-4 y Fig. CA 19.9-5).

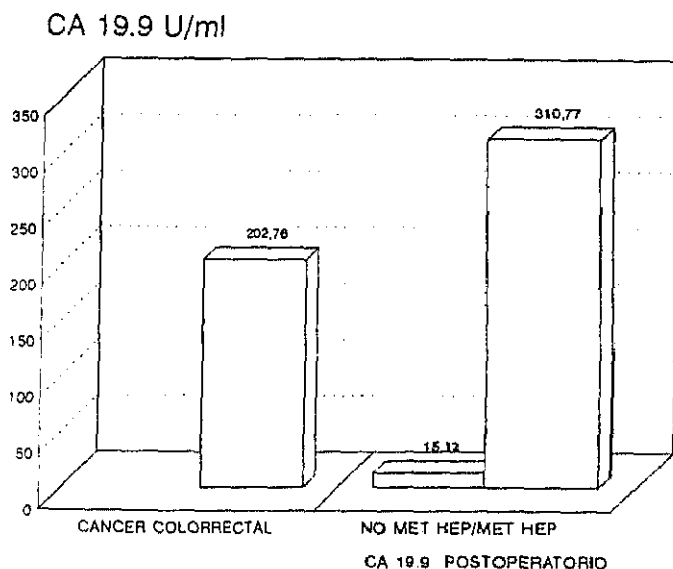


Fig. CA 19.9-5

Niveles de CA 19.9 postoperatorio
Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
y los casos con presencia y ausencia de metástasis hepática

RESULTADOS

Los valores del CA 19.9 postoperatorio en los casos sin metástasis hepática, evaluados a los tres meses, nos sirvieron como valores de referencia.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis hepática obtuvimos un óptimo nivel de significación estadística ($p < 0.001$).

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de CA 19.9 postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática, examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VPP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (FPF)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte CA 19.9= 15.12 U/ml (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para CA 19.9 = $\bar{X} + s$ (15.12 + 13.08 U/ml), lo que representaba un valor total de 28.20 U/ml. Los resultados los expresamos en la Tabla CA 19.9-5.

Tabla CA 19.9-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de CA 19.9 postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.

	CA 19.9=15.1	CA 19.9=28.2
Sensibilidad (S)	94.44%	88.88%
Especificidad (E)	51.52%	87.88%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	48.48%	80%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	94.44%	93.54%
Proporción de Falsos Positivos (PFP)	48.48%	12.12%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	5.56%	11.12%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	48.48%	20%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	5.56%	6.46%

ANALISIS COMPARATIVO CA 19.9 PREOPERATORIO/POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de CA 19.9 postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de CA 19.9 pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON, que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango entre las mismas.

De los resultados obtenidos podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

CA 19.9-PREOPERATORIO/CA 19.9 POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el CA 19.9 preoperatorio fue de $\bar{x} = 258.18$ U/ml con desviación típica 358.94. Para el CA 19.9 postoperatorio fueron $\bar{x} = 700.37$ U/ml y $s = 1482.01$ (Fig. CA 19.9-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del CA 19.9 (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste no obtuvimos significación estadística.

RESULTADOS

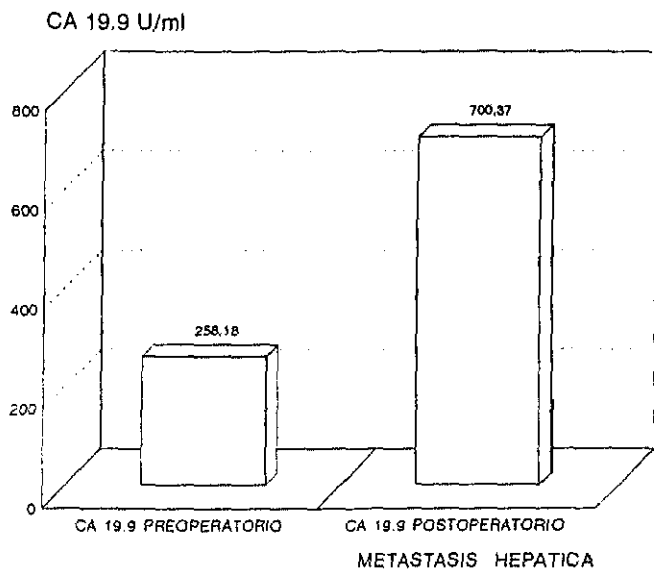


Fig. CA 19.9-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de CA 19.9 preoperatorio vs CA 19.9 postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

CA 19.9 PREOPERATORIO/CA 19.9 POSTOPERATORIO (Sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el CA 19.9 preoperatorio fue de $\bar{X}$ = 28.74 U/ml con desviación típica s = 33.35. Para el CA 19.9 postoperatorio los valores registrados fueron $\bar{X}$ = 18.76 y s = 19.83 (Fig. CA 19.9-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en éstas condiciones mostró una discreta significación estadística ($p < 0.1$).

CA 19.9 U/ml

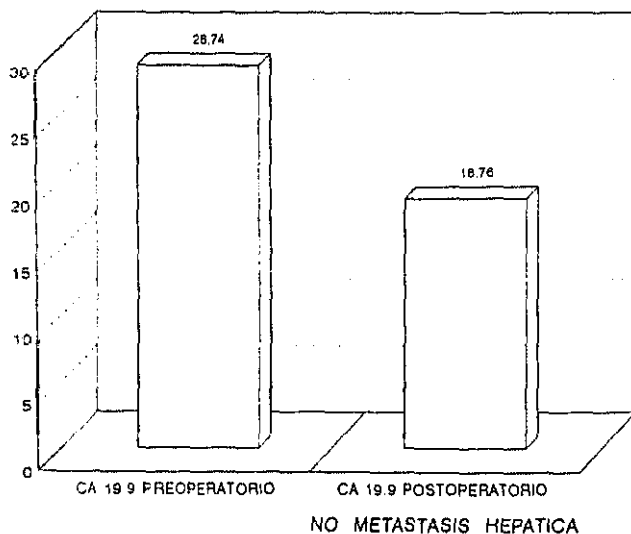


Fig. CA 19.9-7

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de CA 19.9 preoperatorio vs CA 19.9 postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática*

CA 19.9/ METASTASIS HEPATICA (Monitorización)

Con el fin de evaluar el interés clínico del CA 19.9 en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del CA 19.9 para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y obtuvimos finalmente una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. CA 19.9-8-14).

RESULTADOS

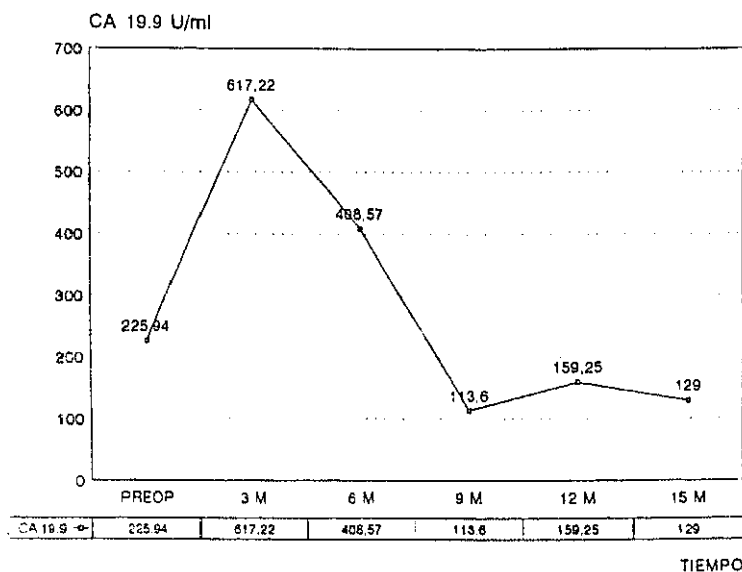


Fig. CA 19.9-8
Monitorización del CA 19.9
en los enfermos con metástasis hepática
en el momento del diagnóstico

RESULTADOS

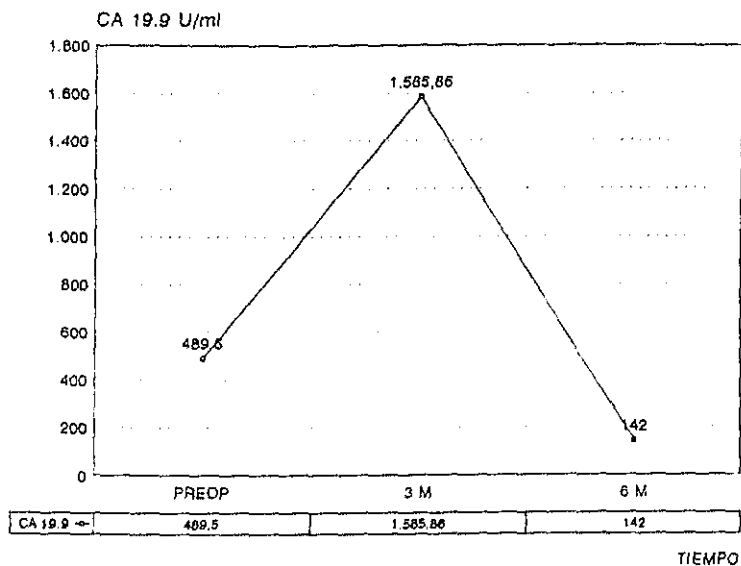


Fig. CA 19.9-9
*Monitorización del CA 19.9
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 3 meses del seguimiento*



RESULTADOS

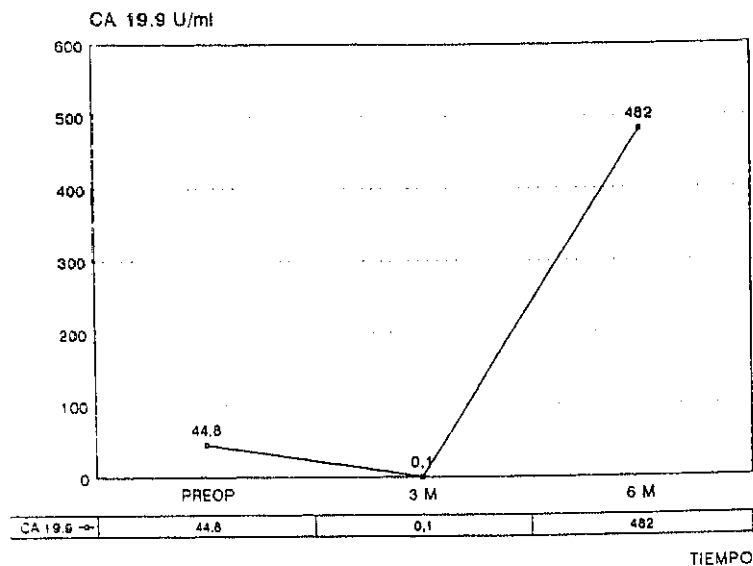


Fig. CA 19.9-10
Monitorización del CA 19.9
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 6 meses del seguimiento

RESULTADOS

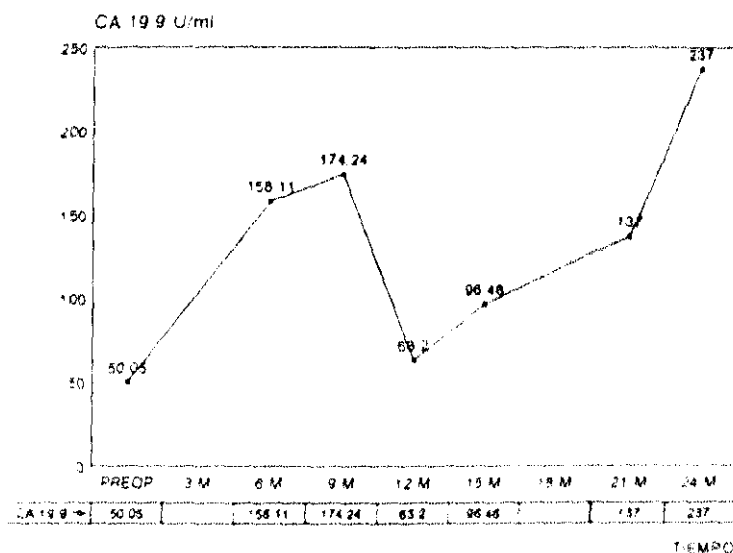


Fig. CA 19.9-II
Monitorización del CA 19.9
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 9 meses del seguimiento

RESULTADOS

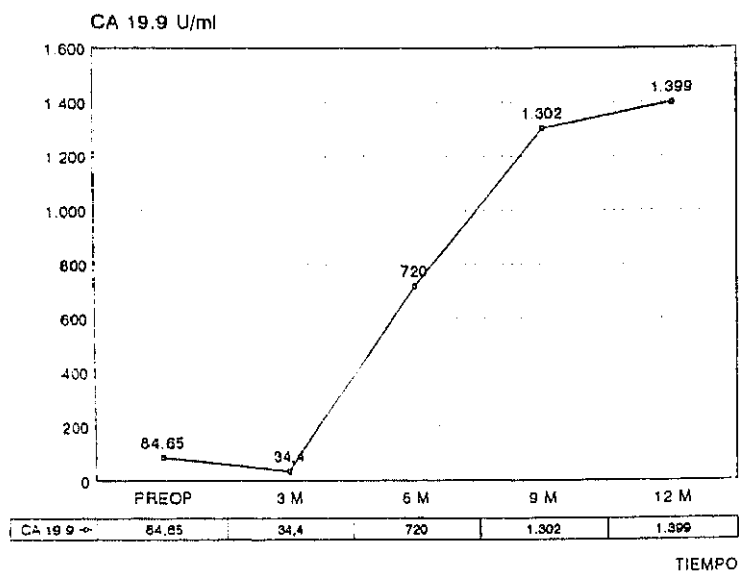


Fig. CA 19.9-12
Monitorización del CA 19.9
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 12 meses del seguimiento

RESULTADOS

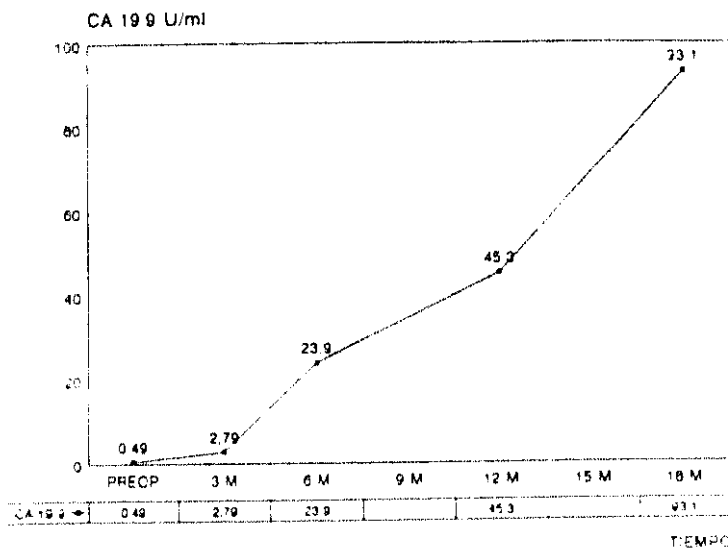


Fig. CA 19.9-13
Monitorización del CA 19.9
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 18 meses del seguimiento

RESULTADOS

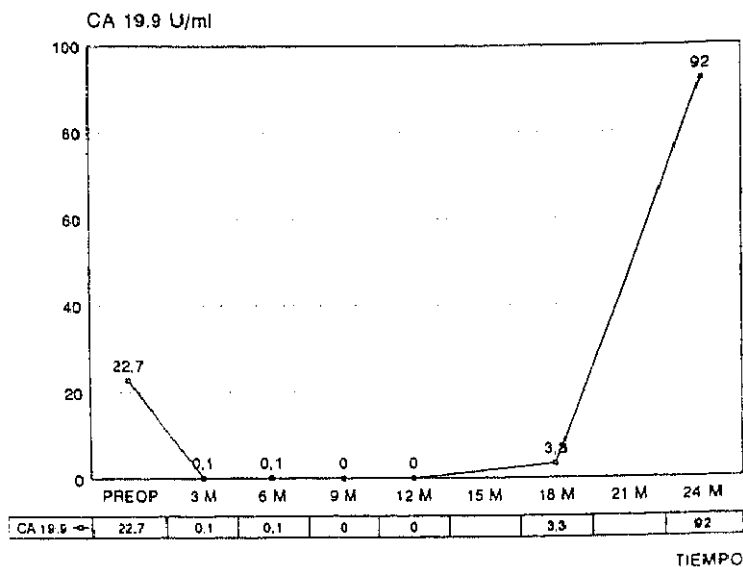


Fig. CA 19.9-14
Monitorización del CA 19.9
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 24 meses del seguimiento

RESULTADOS

Se puede observar, en las diferentes curvas, el incremento que experimenta el marcador previo a la aparición de la metástasis hepática. Los descensos en ulteriores revisiones, como se aprecia en las figuras CA 19.9-8 y CA 19.9-9, probablemente sean la traducción del efecto del tratamiento quimioterápico.

Para expresar gráficamente el comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores encontrados 3, 6 y 9 meses antes de que apareciera la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

El resultado de este estudio se recoge gráficamente en la Fig. CA 19.9-15.

RESULTADOS

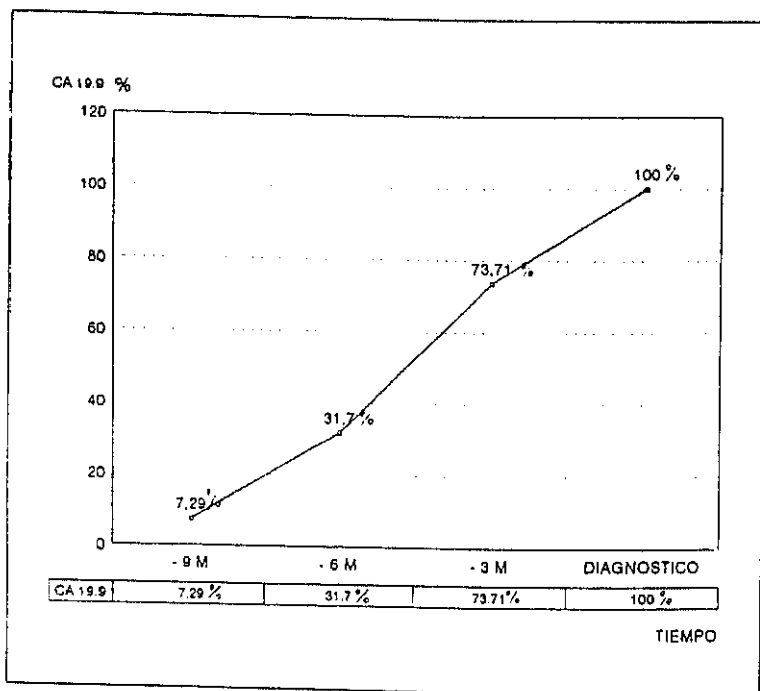


Fig. CA 19.9-15
Curva resumen del comportamiento de L. CA 19.9
ante la aparición de metástasis hepáticas.
(Se muestra el porcentaje de elevación con respecto
al nivel alcanzado por el marcador en el momento del diagnóstico)

FA

FA PREOPERATORIO

Los valores globales medios del FA preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 114.87 UI/l con desviación típica de 99.181 lo que representaba un coeficiente de variación de 86.33. Los valores oscilaron entre un mínimo de 4 UI/l y un máximo de 781 UI/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 10.22. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (94.82 - 134.92), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de FA preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 114.87 ± 20.03 UI/l (Tabla FA-1 y Fig. FA-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos, y tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, el FA no se ajusta a una distribución normal, por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de FA fue de 82.5 ± 7.20 UI/l. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste fue estadísticamente significativo con ($p < 0,001$). (Fig. FA-1).

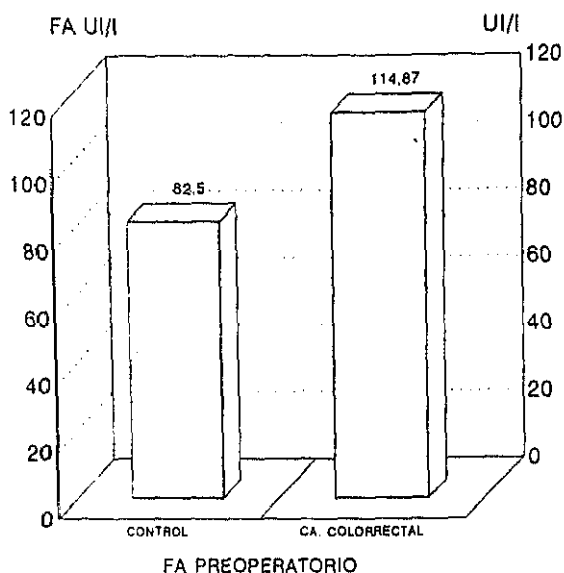


Fig. FA-1

*Niveles de FA preoperatorio
Comparación Control) Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

RESULTADOS

FA PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

FA Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 155.36 UI/l con desviación típica de 99.88. El valor máximo fue 423 UI/l, siendo el mínimo de 41 UI/l que se registró en un enfermo con tumor en recto, estadio C que presentó además un adenocarcinoma gástrico.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de FA de 155.36 ± 41.66 UI/l. (Tabla FA-1 y Fig. FA-2)

FA Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 100.68$ UI/l con desviación típica $s = 96.16$. Los valores máximo y mínimo fueron 781 UI/l y 4 UI/l respectivamente. El valor máximo encontrado correspondió a un enfermo con adenocarcinoma de sigmo en estadio B que presentó como patología asociada quistes hidatídicos multivesiculares. No presentó alteración metastásica metacrónica ni recidiva y se normalizaron sus cifras de FA a los 6 meses sin más tratamiento que la cirugía del tumor colorrectal y del proceso quístico.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0.05$) dio una $\mu = 100.68 \pm 22.69$ UI/l (Tabla FA-1 y Fig. FA-2).

TABLA FA-1

Estadística básica de los niveles de FA preoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORECT.	114.87	99.18	(4-781)	86.33	10.22	114.87 $\pm$ 20.03
MET. HEPATICA	155.36	99.88	(41-423)	64.29	21.29	155.36 $\pm$ 41.66
NO MET. HEPAT.	100.68	96.19	(4-781)	95.54	11.58	100.68 $\pm$ 22.69

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis (Test de MANN-WHITNEY) encontramos un nivel de significación estadística de ($P < 0.001$).

RESULTADOS

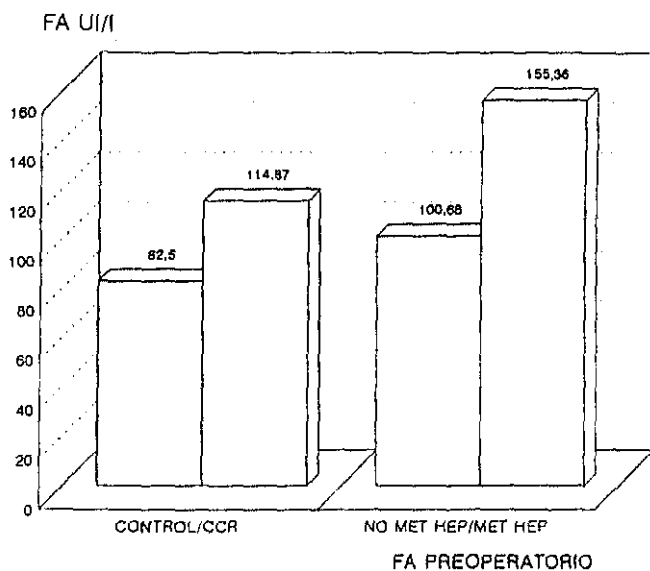


Fig. FA-2

*Niveles de FA preoperatorio
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática*

FA/ ESTADIO TUMORAL

Para conocer las implicaciones que el estadio tumoral y en concreto el grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, podía tener en los niveles del FA, hicimos un estudio de medidas de centralización para muestras independientes tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños de cada muestra y efectuamos un contraste, siguiendo el test de MANN-WHITNEY, entre los valores obtenidos en estadios precoces (A-B) vs estadios tardíos (C-D).

Para el estadio A, la media muestral del FA fue de 115.13 UI/l con desviación típica de 88.37 y error estándar de 27.94. Los valores de la media descendieron en los estadios B y D, y aumentaron significativamente en el estadio C. En términos matemáticos los valores fueron: Para el estadio B, $\bar{X} = 103.05$; $s = 125.07$ y $\sqrt{X} = 20.29$; para el C $\bar{X} = 130.82$; $s = 80.22$ y $\sqrt{X} = 13.56$, siendo de $\bar{X} = 108.6$; $s = 57.64$ y $\sqrt{X} = 18.22$ para el estadio D (resultados expresados en UI/l).

Conocido el error estándar de la media muestral, las medias poblacionales para una $p < 0,05$ (95% probabilidad) fueron de A = 115.13 ± 54.76 UI/l; B = 103.05 ± 39.76 UI/l; C = 130.82 ± 26.57 UI/l y D = 108.6 ± 35.71 UI/l (Tabla FA-2 y Fig. FA-3).

Al realizar el contraste entre los estadios A y B vs C y D obtuvimos significación estadística de $p < 0.01$, siendo el incremento encontrado en el estadio C el responsable del resultado.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles de FA, el tumor primario y las metástasis hepáticas por separado, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez con la condición de que no existiera metástasis hepática en el momento del diagnóstico. Los resultados los resumimos en la Tabla FA-2 y Fig. FA-3. Al realizar el contraste de nuevo entre los estadios A y B vs C y D, descendió el nivel de significación estadística a ($p < 0.05$).

RESULTADOS

TABLA FA-2

Niveles de FA preoperatorio segun el estadio tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	ERROR ESTANDAR ($\bar{v}_i$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
A	115.13	88.37	27.94	115.13 $\pm$ 54.76
B	103.05	125.07	20.29	103.05 $\pm$ 39.76
C	130.82	80.22	13.56	130.82 $\pm$ 26.57
D	108.60	57.64	13.22	108.60 $\pm$ 35.71
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
A	115.13	88.37	27.94	115.13 $\pm$ 54.76
B	96.03	125.53	21.85	96.03 $\pm$ 42.82
C	103.33	41.41	9.03	103.33 $\pm$ 17.69
D	91.40	65.19	25.15	91.40 $\pm$ 57.13

RESULTADOS

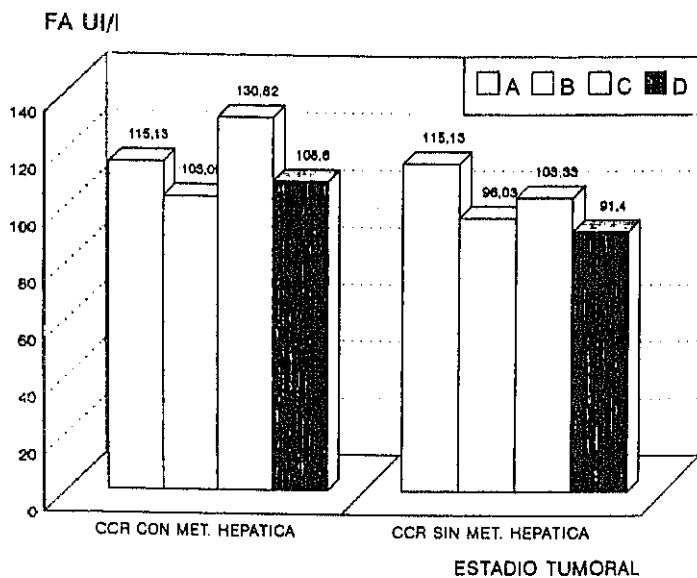


Fig. FA-3

*Influencia del Estadio tumoral en los niveles de FA preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

FA/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de FA, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{X} = 113.1$ con $s = 75.86$ y $\sqrt{X} = 11.99$. Los valores fueron algo superiores cuando había una moderada diferenciación tumoral con cifras de $\bar{X} = 129.27$; $s = 94.6$ y $\sqrt{X} = 22.29$; y similares cuando el grado fue indiferenciado ($\bar{X} = 113.33$ $s = 77.43$ y $\sqrt{X} = 44.70$). Resultados en UI/l.

Las medias poblacionales para un $p < 0,05$ fueron de 113.1 ± 23.5 UI/l; 129.2 ± 43.6 UI/l y 113.3 ± 87.61 UI/l para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla FA-3 y Fig. FA-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

- * (D) vs (MD) + (I) y
- * (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística. En el segundo, el discreto tamaño del grupo (I) impidió realizar la comparación.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles FA, independientemente el tumor primario y las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática sincrónica. Los resultados quedan expresados en la Tabla FA-3 y Fig. FA-4

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=3$).

TABLA FA-3

Niveles de FA preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral
(Comparación según presencia o ausencia
de metástasis hepática)

	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{x}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
DIFERENC.	113.10	75.86	11.99	113.10 $\pm$ 23.50
MOD. DIF.	129.27	94.60	22.29	129.27 $\pm$ 43.68
INDIF.	133.33	77.43	44.70	133.33 $\pm$ 87.61
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
DIFERENC.	98.51	57.39	10.47	98.51 $\pm$ 20.56
MOD. DIF.	93.38	48.39	13.42	93.38 $\pm$ 26.30
INDIF.	69.00	14.14	10.00	69.00 $\pm$ 19.60

RESULTADOS

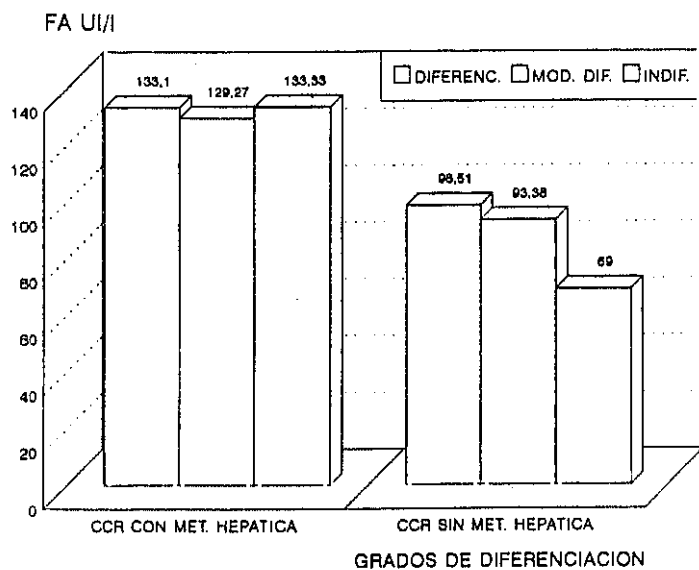


Fig. FA-4

*Influencia del Grado de diferenciación tumoral
en los niveles de FA preoperatorio
Comparación de los casos con y sin metástasis hepática*

FA POSTOPERATORIO

Los valores globales medios de FA postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{X} = 132.82$ UI/l con desviación típica de $s = 86.69$ lo que representaba un coeficiente de variación de 65.26. Los valores oscilaron entre un mínimo de 24 UI/l y un máximo de 374 UI/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 10.92. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0.05$, un intervalo de confianza para la μ de (111.41-154.23), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de FA preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 132.82 ± 21.40 UI/l (Tabla FA-4 y Fig. FA-5).

TABLA FA-4

Estadística básica de los niveles de FA postoperatorios
para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática

	MEDIA (x)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	132.82	86.69	(24-374)	65.26	10.92	132.82 ± 21.40
MET. HEPATICA	200.94	110.51	(72-374)	55.00	26.80	200.94 ± 52.52
NO MET. HEPAT.	99.25	46.29	(24-249)	46.64	7.06	99.25 ± 13.83

RESULTADOS

FA POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del FA postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

FA Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 200.94 UI/l con desviación típica de 110.51. El valor máximo fue 374 UI/l siendo el mínimo de 72 UI/l, que correspondió a una enferma fallecida en el postoperatorio temprano, que sorprendentemente presentaba tumor de recto estadio D y carcinomatosis peritoneal.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de FA de 200.94 ± 52.52 UI/l. (Tabla FA-4 y Fig. FA-5)

FA Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{X} = 99.25$ UI/l con desviación típica $s = 46.29$. Los valores máximo y mínimo fueron 311 UI/l y 24 UI/l respectivamente. El valor máximo se observó en una enferma con adenocarcinoma de recto en estadio A bien diferenciado. Esta enferma que fue seguida durante 62 meses, presentó una elevación progresiva de sus concentraciones de FA, alcanzando a los 22 meses un valor de 1262 UI/l. Asociado a su tumor primario presentó un pseudopólipo inflamatorio y como patología de base una cirrosis biliar primaria.

RESULTADOS

El valor muestral encontrado corresponde al estudio del grupo depurado un caso extremo localizado a $+3s$ de $\bar{X}$. Considerado en su totalidad la media se eleva discretamente a 104.06, siendo $s = 55.79$.

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0.05$) dio una $\mu = 99.25 \pm 13.83$ UI/l (Tabla FA-4 y Fig. FA-5).

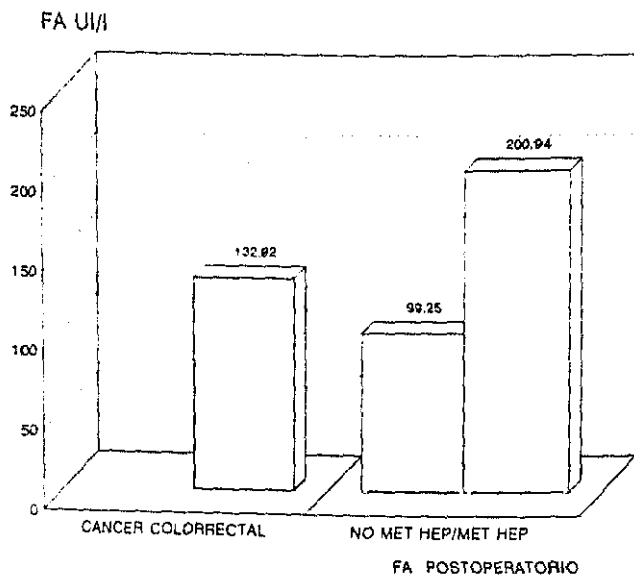


Fig. FA-5

*Niveles de FA postoperatorio
Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
y los casos con presencia o ausencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

Los valores del FA postoperatorio en los casos sin metástasis hepática, evaluados a los tres meses, nos sirvieron como valores de referencia.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis obtuvimos un excelente nivel de significación estadística ($p < 0.001$).

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de FA postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VPP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (PFP)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte FA= 99.25 UI/l (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para $FA = \bar{x} + s$ (9.25 + 46.29 UI/l), lo que representaba un valor de 145.51 UI/l. Los resultados los expresamos en la Tabla FA-5.

Tabla FA-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de FA postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.

	FA=99.25	FA=145.51
Sensibilidad (S)	76.47%	58.82%
Especificidad (E)	61.36%	86.36%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	43.33%	62.5%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	87.1%	84.44%
Proporción de Falsos Positivos (PFP)	38.64%	13.64%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	23.53%	41.18%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	56.66%	37.5%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	12.9%	15.55%

ANALISIS COMPARATIVO FA PREOPERATORIO/ FA POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de FA postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de FA pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON, que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango entre las mismas

De los resultados obtenidos podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

FA PREOPERATORIO/FA POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el FA preoperatorio fue de $\bar{x} = 170.8$ UI/l con desviación típica 101.08. Para el FA postoperatorio fueron $\bar{x} = 204.06$ UI/l y $s = 117.58$ (Fig. FA-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del FA (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste no obtuvimos significación estadística.

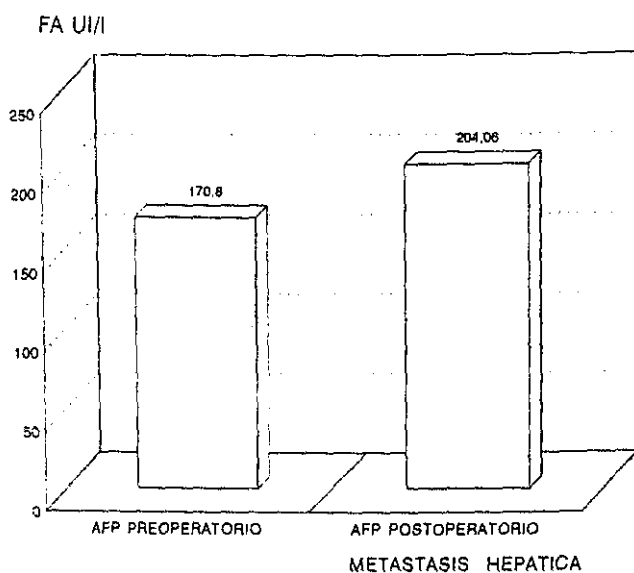


Fig. FA-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de FA preoperatorio vs FA postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

FA PREOPERATORIO/FA POSTOPERATORIO (Sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el FA preoperatorio fue de $\bar{x} = 93.90$ UI/l con desviación típica $s = 56.31$. Para el FA postoperatorio los valores obtenidos fueron $\bar{x} = 113.26$ y $s = 62.67$ (Fig. FA-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en estas condiciones mostró una significación estadística de $p < 0.01$. (Obsérvese el aumento paradójico de los valores postoperatorios).

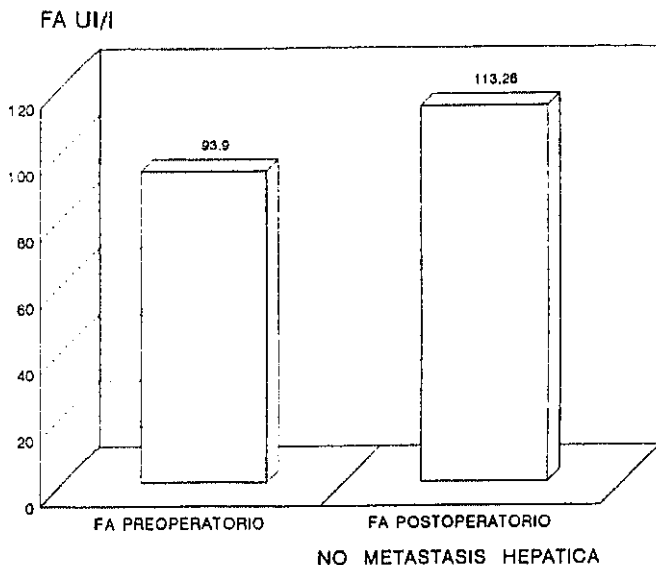


Fig. FA-7

Comparación de medias (muestras pareadas)
de FA preoperatorio y FA postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática

FA/ METASTASIS HEPATICA (Monitorización)

Con el fin de evaluar el interés clínico del FA en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del FA para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y tratamos de construir, finalmente, una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. FA-8-14).

RESULTADOS

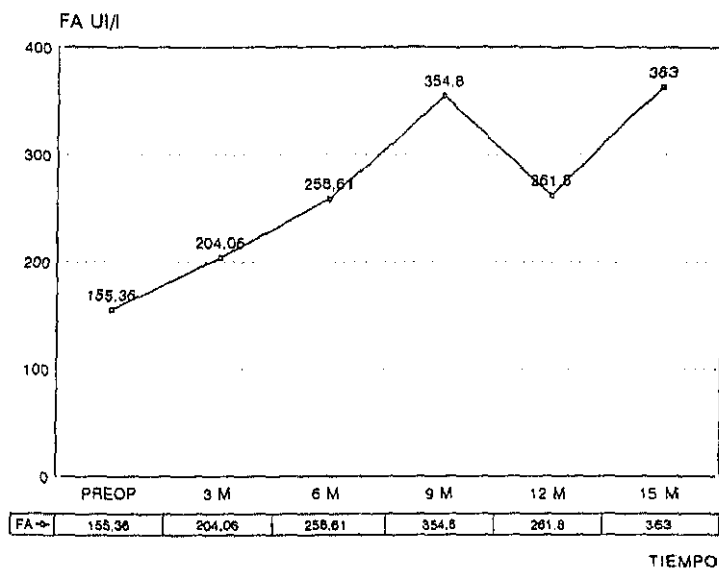


Fig. FA-8
Monitorización del FA
en los enfermos con metástasis hepática
en el momento del diagnóstico

RESULTADOS

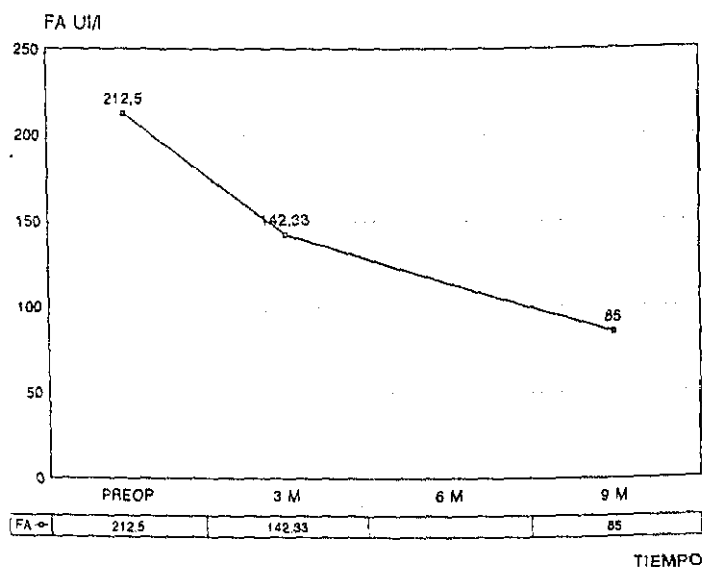


Fig. FA-9
Monitorización del FA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 3 meses del seguimiento

RESULTADOS

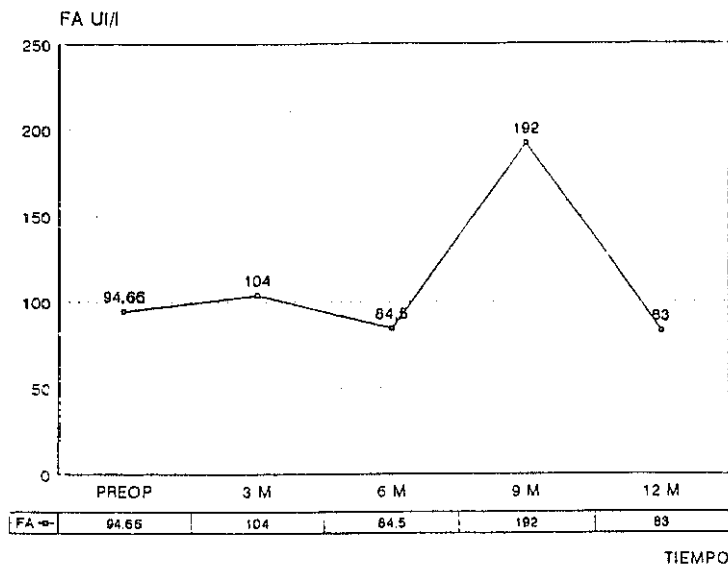


Fig. FA-10
Monitorización del FA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 6 meses del seguimiento

RESULTADOS

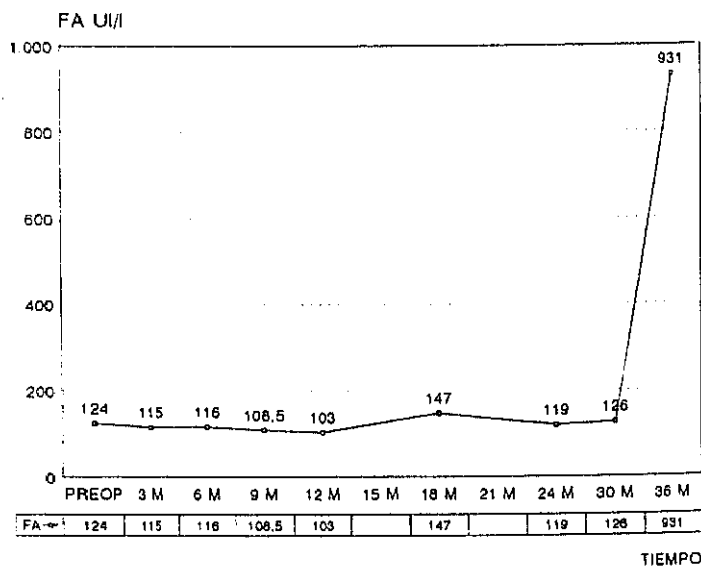


Fig. FA-11
Monitorización del FA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 9 meses del seguimiento

RESULTADOS

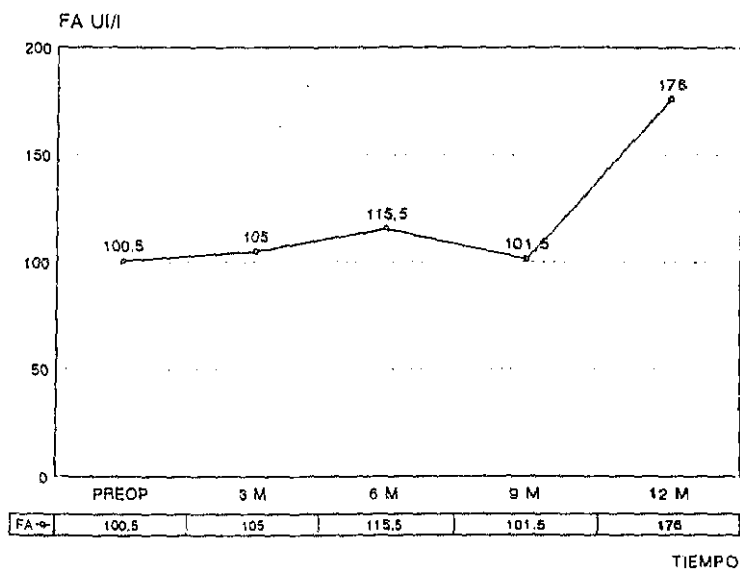


Fig. FA-12
Monitorización del FA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 12 meses del seguimiento

RESULTADOS

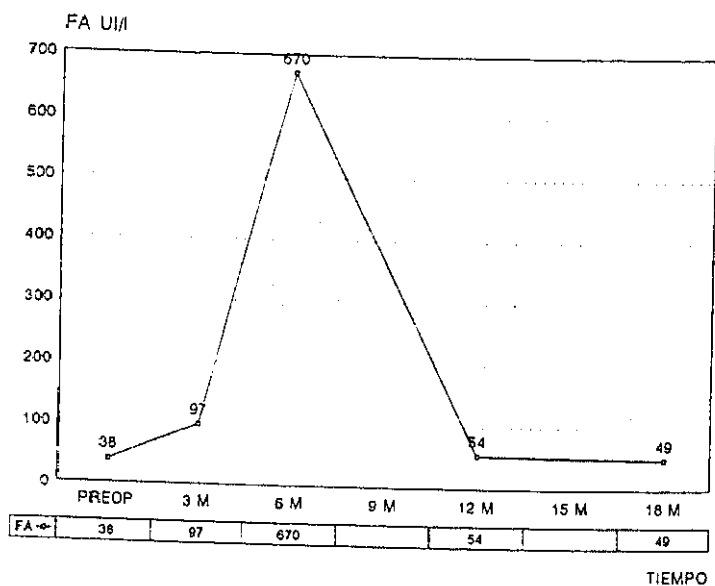


Fig. FA-13
Monitorización del FA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 18 meses del seguimiento

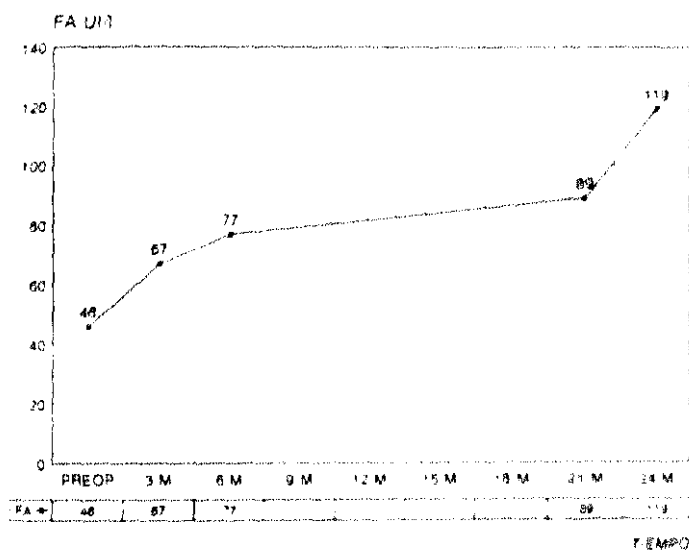


Fig. FA-14
Monitorización del FA
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 24 meses del seguimiento

RESULTADOS

Para expresar gráficamente el comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores encontrados 3, 6 y 9 meses antes de que apareciera la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

Se puede observar en las diferentes curvas la escasa variación que experimenta el marcador previo a la aparición de la metástasis hepática.

El resultado de este estudio se recoge gráficamente en la Fig. FA-15.

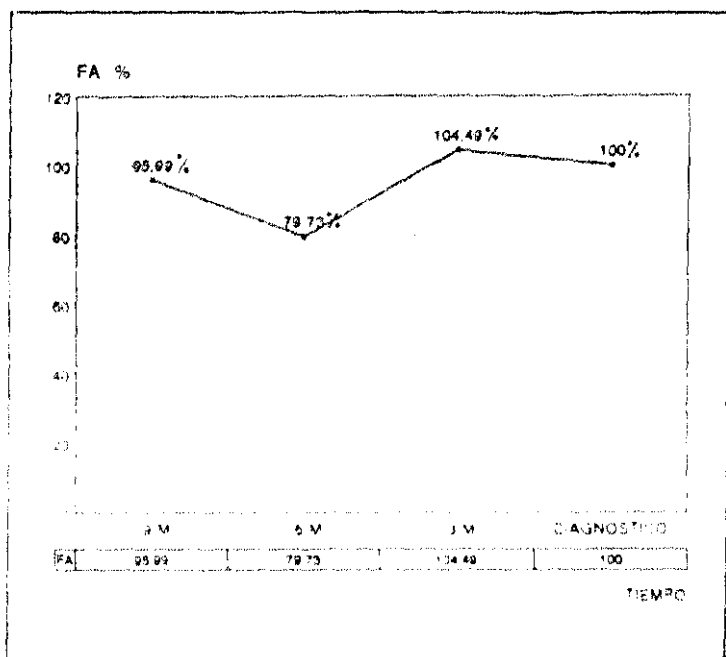


Fig. F4-15
Curva resumen del comportamiento de la FA
ante la aparición de metástasis hepáticas.
(Se muestra el porcentaje de elevación con respecto
al nivel alcanzado por el marcador en el momento del diagnóstico)

LDH

LDH PREOPERATORIO

Los valores globales medios del LDH preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 188.68 U/l con desviación típica de 87.57 lo que representaba un coeficiente de variación de 46.41. Los valores oscilaron entre un mínimo de 96 U/l y un máximo de 631 U/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 9.13. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (170.7 - 206.57), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de LDH preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 188.68 ± 17.89 U/l (Tabla LDH-1 y Fig. LDH-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos, y tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, el LDH no se ajusta a una distribución normal, por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de LDH fue de 156.3 ± 4.06 U/l. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste fue estadísticamente significativo con $p < 0.001$ (Fig. LDH-1).

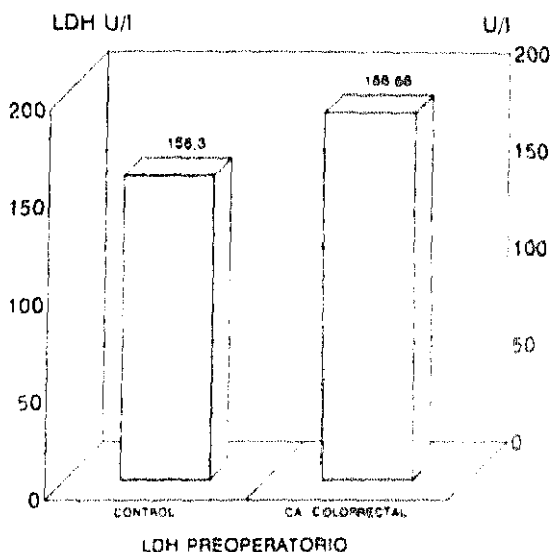


Fig. LDH-1

*Niveles de LDH preoperatorio
Comparación Control/ Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

LDH PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

LDH Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 257.28 U/l con desviación típica de 130.50. El valor máximo fue 631 U/l, siendo el mínimo de 114 U/l que se registró en una enferma con adenocarcinoma de recto, estadio C, fallecida en el postoperatorio temprano.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de LDH de 257.28 ± 55.78 U/l. (Tabla LDH-1 y Fig. LDH-2)

LDH Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{X} = 168.88$ U/l con desviación típica $s = 57.95$. Los valores máximo y mínimo fueron 375 U/l y 96 U/l respectivamente.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 168.88 \pm 13.66$ U/l (Tabla LDH-1 y Fig. LDH-2).

TABLA LDH-1

Estadística básica de los niveles de LDH preoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{x}$)	DESVIACION TÍPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	188.68	87.57	(96-631)	46.41	9.13	188.68 $\pm$ 17.89
MET. HEPÁTICA	257.28	110.50	(114-631)	50.72	28.47	257.28 $\pm$ 28.78
NO MET. HEPAT.	168.88	57.95	(96-375)	34.31	6.97	168.88 $\pm$ 11.66

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis (Test de MANN-WHITNEY) encontramos una significación estadística de $p < 0.001$.

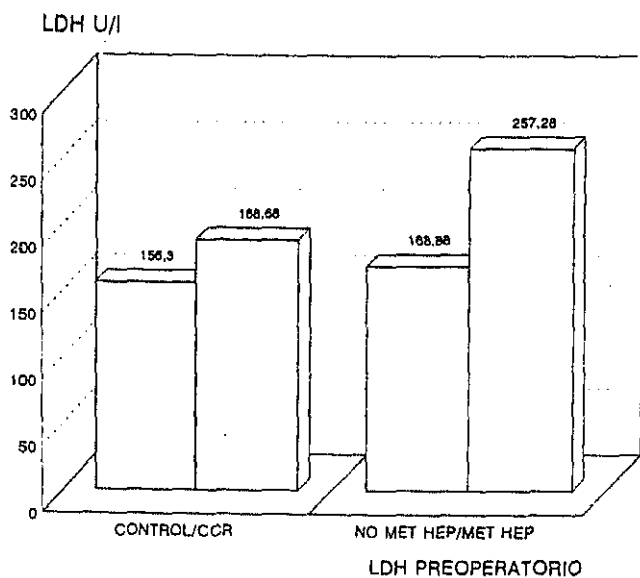


Fig. LDH-2

*Niveles de LDH preoperatorio
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática*

TABLA LD8-2

Niveles de LDH preoperatorio según el estadio tumoral
(Comparación según presencia o ausencia
de metástasis hepática)

	NEDIA MUESTRAL ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\bar{S}_x$)	NEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
A	206.20	80.22	25.37	206.20 $\pm$ 89.72
B	166.89	47.74	7.74	166.89 $\pm$ 39.17
C	199.82	117.03	20.07	199.82 $\pm$ 39.33
D	224.33	83.89	24.96	224.33 $\pm$ 98.12
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
A	206.20	80.22	25.37	206.20 $\pm$ 89.72
B	165.39	49.66	8.64	165.39 $\pm$ 36.93
C	151.09	34.68	7.56	151.09 $\pm$ 34.81
D	192.00	104.67	46.81	192.00 $\pm$ 92.76

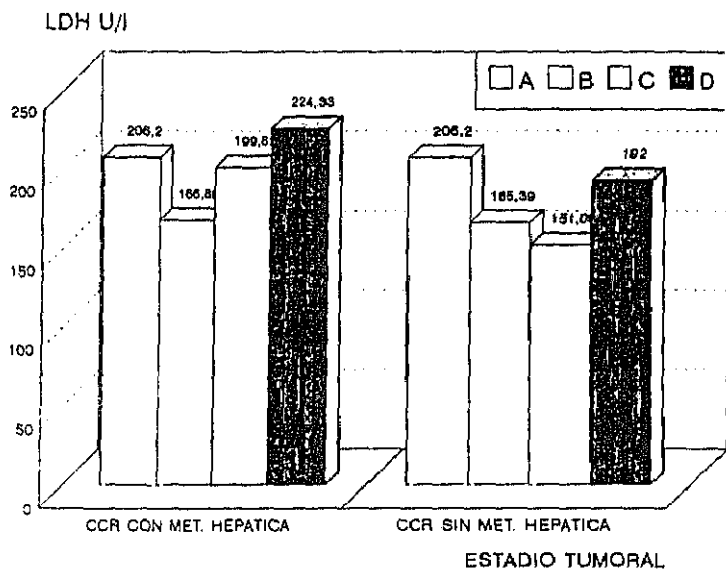


Fig. LDH-3

*Influencia del Estadio tumoral en los niveles de LDH preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

LDH/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de LDH, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{X} = 197.62$ con $s = 102.67$ y $\sqrt{X} = 16.2$. Los valores disminuyeron algo cuando los tumores eran moderadamente diferenciados apareciendo cifras de $\bar{X} = 182.94$; $s = 68.69$ y $\sqrt{X} = 16.6$ y volvieron a incrementarse en los tumores de grado indiferenciado, $\bar{X} = 218.33$ $s = 91.28$ y $\sqrt{X} = 52.70$ (resultados en U/l).

Las medias poblacionales para una $p < 0,05$ fueron de 197.62 ± 31.81 U/l; 182.94 ± 32.65 U/l y 218.3 ± 103.2 U/l para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla LDH-3 y Fig. LDH-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

- * (D) vs (MD) + (I) y
- * (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística. En el segundo, el discreto tamaño del grupo (I) impidió realizar la comparación.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles LDH independientemente el tumor primario y las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática sincrónica. Los resultados quedan expresados en la Tabla LDH-3 y Fig. LDH-4

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=2$).

TABLA LDB-3

Niveles de LDB preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{\bar{x}}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
DIFERENC.	197.62	102.67	16.23	197.62 $\pm$ 31.81
MOD. DIF.	182.94	68.69	16.66	182.94 $\pm$ 32.65
INDIF.	218.33	91.28	52.70	218.33 $\pm$ 103.29
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
DIFERENC.	172.03	54.30	9.91	172.03 $\pm$ 19.42
MOD. DIF.	161.15	37.28	10.34	161.15 $\pm$ 20.26
INDIF.	166.50	23.33	16.50	166.50 $\pm$ 32.34

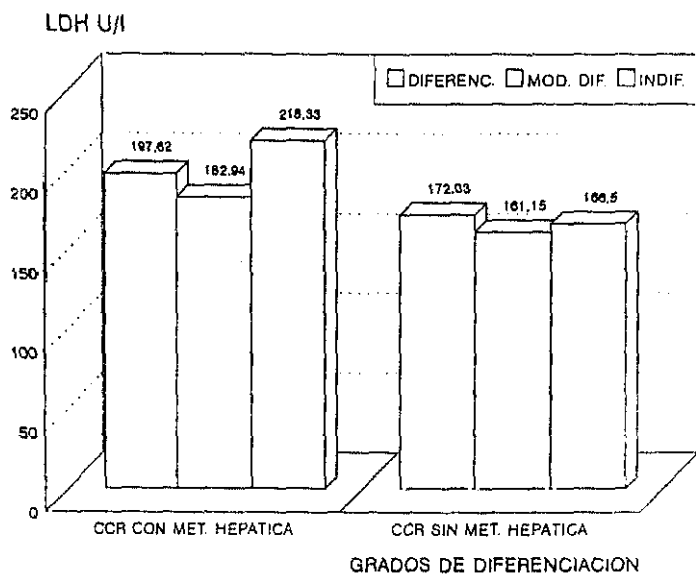


Fig. LDH-4

*Influencia del Grado de diferenciación tumoral
en los niveles de LDH preoperatorio
Comparación de los casos con y sin metástasis hepática*

LDH POSTOPERATORIO

Los valores globales medios de LDH postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{X} = 204.74$ U/l con desviación típica de $s = 107.23$ lo que representaba un coeficiente de variación de 52.38. Los valores oscilaron entre un mínimo de 97 U/l y un máximo de 633 U/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 13.61. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0.05$, un intervalo de confianza para la media de (178.0 - 231.40), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de LDH preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 204.70 ± 26.67 U/l (Tabla LDH-4 y Fig. LDH-5).

TABLA LDH-4

Estadística básica de los niveles de LDH postoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	204.70	107.23	(97-633)	52.38	13.61	204.70 $\pm$ 26.67
MET. HEPATICA	296.17	165.59	(104-633)	55.91	40.16	296.17 $\pm$ 78.71
NO MET. HEPAT.	167.39	37.20	(97-245)	22.22	5.67	167.39 $\pm$ 11.11

LDH POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del LDH postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

LDH Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 296.17 U/l con desviación típica de 165.59. El valor máximo fue 633 U/l siendo el mínimo de 104 U/l, que correspondió a un enfermo con tumor de localización derecha en estadio C y moderado grado de diferenciación, que falleció tras 25 meses de seguimiento.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de LDH de 296.17 ± 78.71 U/l. (Tabla LDH-4 y Fig. LDH-5)

LDH Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{X} = 167.39$ U/l con desviación típica $s = 37.20$. Los valores máximo y mínimo fueron 245 U/l y 97 U/l respectivamente. El valor máximo se observó en un enfermo con adenocarcinoma de sigma, estadio B, hemicolectomizado y pancolectomizado posteriormente por poliposis (adenomas túbulo-vellosos) que mostraba un cuadro de hipertensión portal con varices esofágicas por cirrosis hepática.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 167.39 \pm 11.11$ U/l (Tabla LDH-4 y Fig. LDH-5).

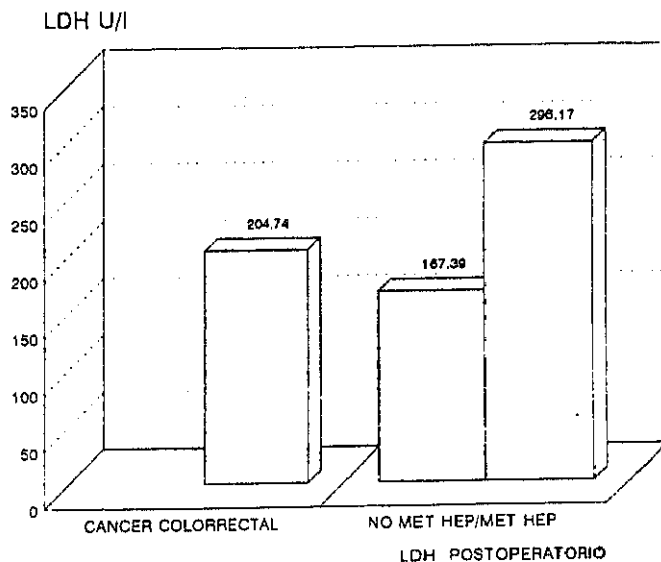


Fig. LDH-5

Niveles de LDH postoperatorio
*Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
 y los casos con presencia o ausencia de metástasis hepática*

Los valores del LDH postoperatorio en los casos sin metástasis hepática, evaluados a los tres meses, nos sirvieron como valores de referencia.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis obtuvimos una significación estadística de $p < 0.01$.

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de LDH postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VPP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (PFP)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte LDH= 167.39 U/l (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para $LDH = \bar{X} + s$ (167.39 + 37.2 U/l), lo que representaba un valor de 204.59 U/l. Los resultados los expresamos en la Tabla LDH-5.

Tabla LDH-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de LDH postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.

	LDH=167.39 LDH=204.59	
Sensibilidad (S)	70.59%	64.70%
Especificidad (E)	44.19%	86.05%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	33.33%	64.70%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	79.17%	86.05%
Proporción de Falsos Positivos (PFP)	55.81%	13.95%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	29.41%	35.29%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	66.66%	35.29%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	20.83%	13.95%

ANALISIS COMPARATIVO LDH PREOPERATORIO/ LDH POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de LDH postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de LDH pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON, que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango entre las mismas

De los resultados obtenidos podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

LDH PREOPERATORIO/LDH POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el LDH preoperatorio fue de $\bar{x}$ = 265.7 U/l con desviación típica 136. Para el LDH postoperatorio fueron $\bar{x}$ = 292.21 U/l y s = 163.51 (Fig. LDH-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del LDH (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste no obtuvimos significación estadística.

RESULTADOS

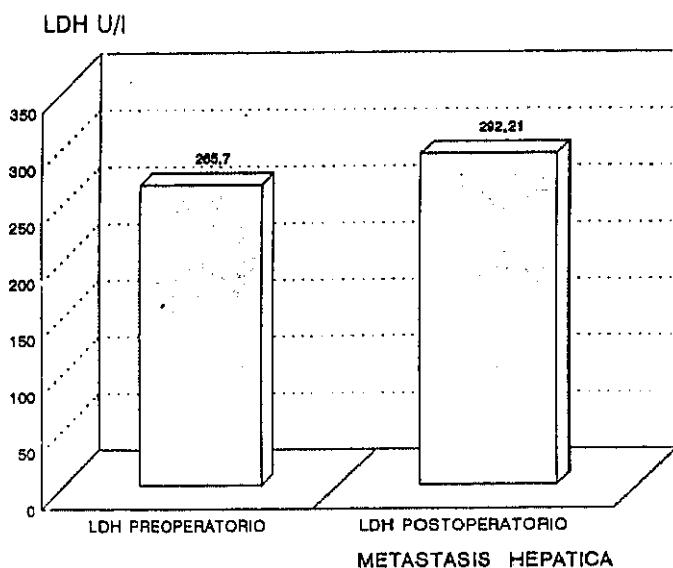


Fig. LDH-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de LDH preoperatorio vs LDH postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

LDH PREOPERATORIO/LDH POSTOPERATORIO (Sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el LDH preoperatorio fue de $\bar{X}=170.35$ U/l con desviación típica $s=43.30$. Para el LDH postoperatorio los valores obtenidos fueron $\bar{X}=166.37$ y $s=37.58$ (Fig. LDH-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en estas condiciones no mostró tampoco significación estadística.

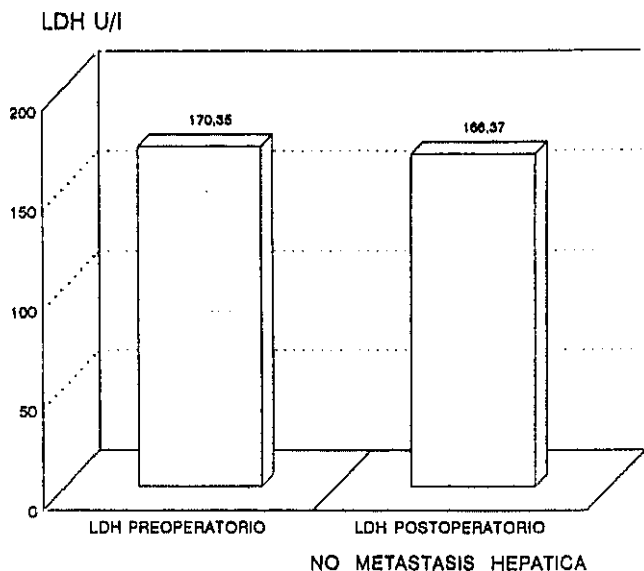


Fig. LDH-7

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de LDH preoperatorio vs LDH postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática*

LDH/ METASTASIS HEPATICA

(Monitorización)

Con el fin de evaluar el interés clínico del LDH en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del LDH para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y tratamos de construir, finalmente, una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. LDH-8-14).

LDH/ METASTASIS HEPATICA **(Monitorización)**

Con el fin de evaluar el interés clínico del LDH en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del LDH para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y tratamos de construir, finalmente, una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. LDH-8-14).

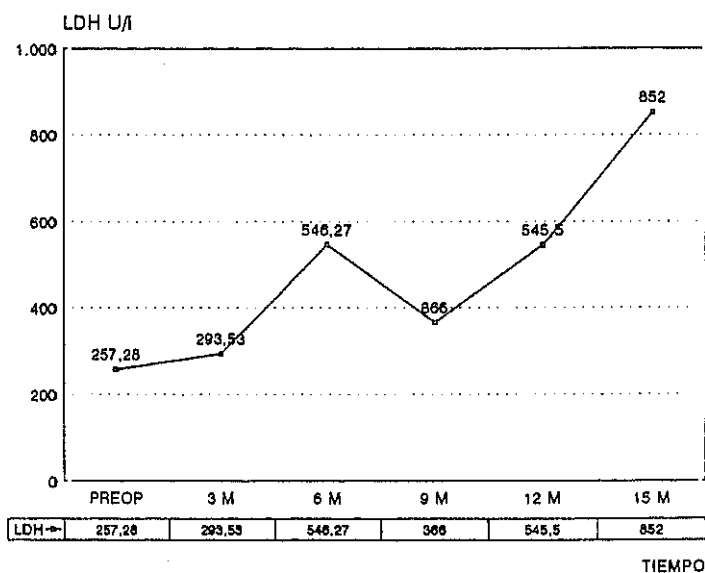


Fig. LDH-8
Monitorización del LDH
en los enfermos con metástasis hepática
en el momento del diagnóstico

RESULTADOS

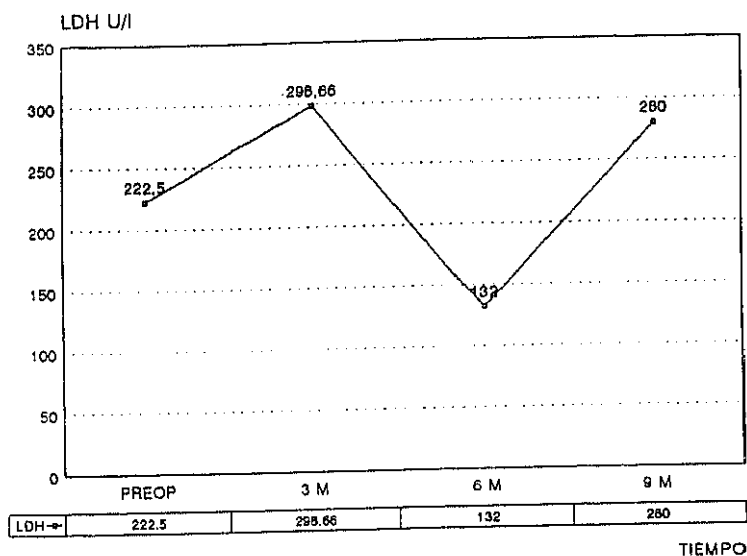


Fig. LDH-9
Monitorización del LDH
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 3 meses del seguimiento

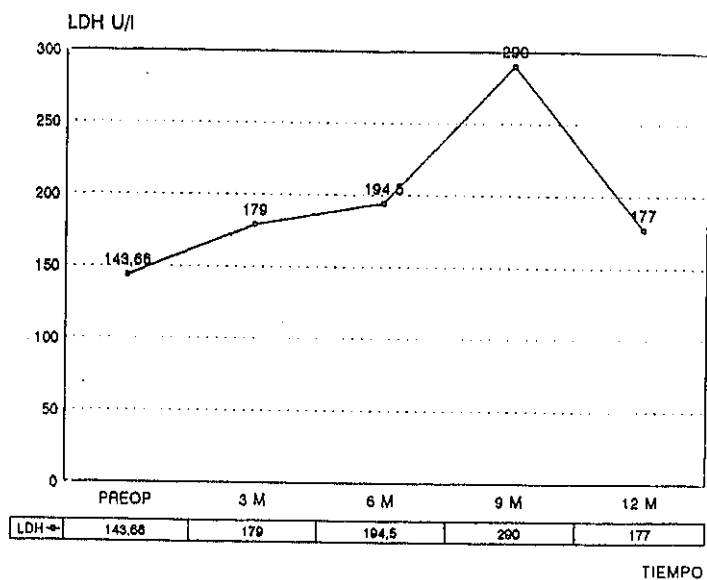


Fig. LDH-10
Monitorización del LDH
*en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 6 meses del seguimiento*

RESULTADOS

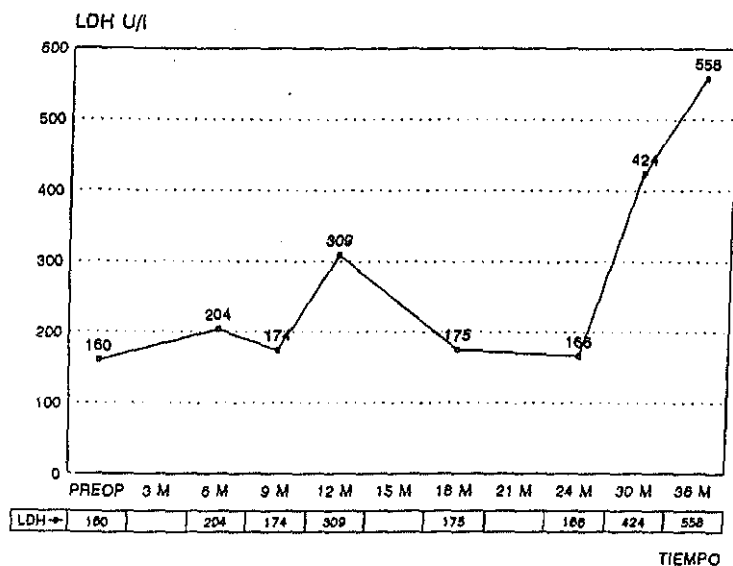


Fig. LDH-II
*Monitorización del LDH
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 9 meses del seguimiento*

RESULTADOS

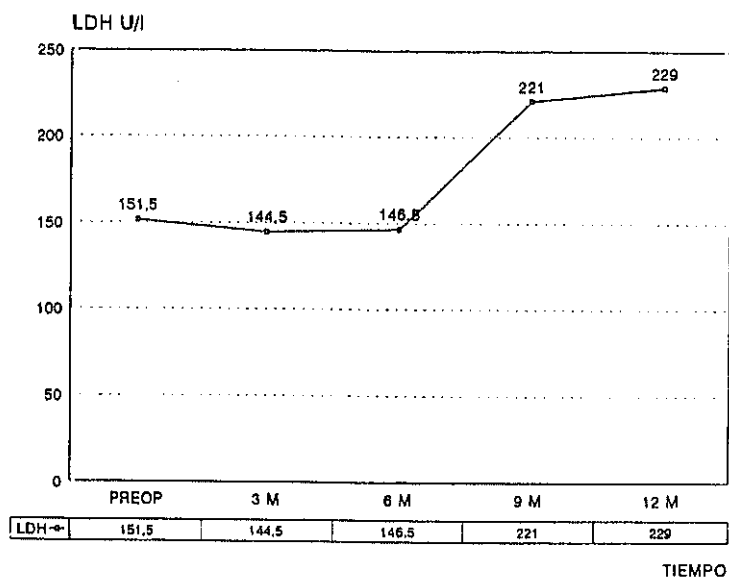


Fig. LDH-12
Monitorización del LDH
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 12 meses del seguimiento

RESULTADOS

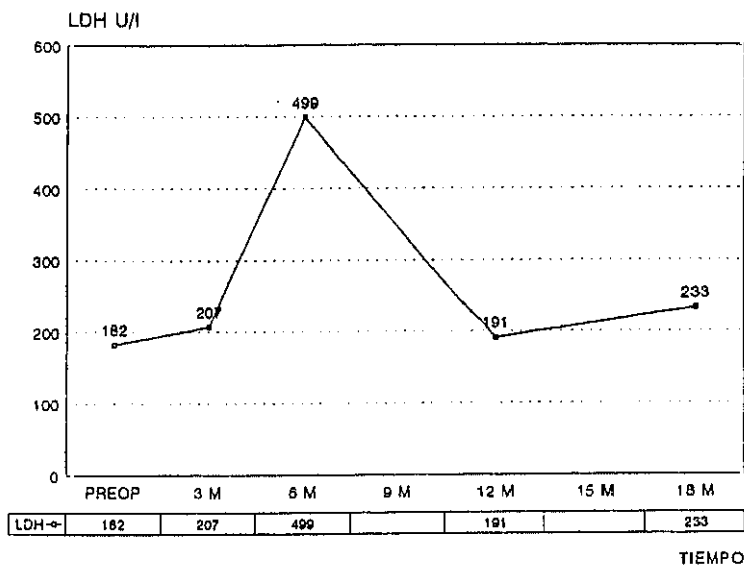


Fig. LDH-13
Monitorización del LDH
*en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 18 meses del seguimiento*

RESULTADOS

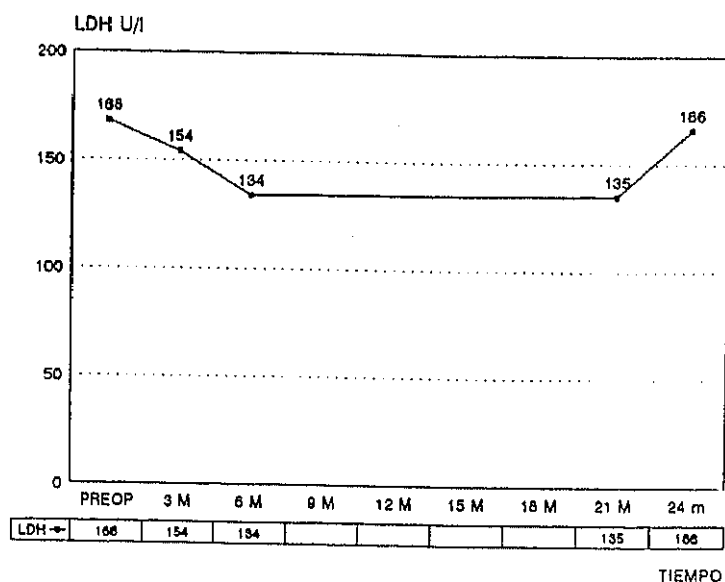


Fig. LDH-14
*Monitorización del LDH
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 24 meses del seguimiento*

RESULTADOS

Para elaborar una curva modelo del comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores encontrados 3, 6 y 9 meses antes de que apareciera la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

El resultado de este estudio, que se recoge gráficamente en la figura LDH-15, muestra el discreto incremento que presentan los valores previo al diagnóstico de la metástasis y que se traduce en una curva de pendiente poco pronunciada y por tanto con escaso valor para inferir el comportamiento del marcador tumoral.

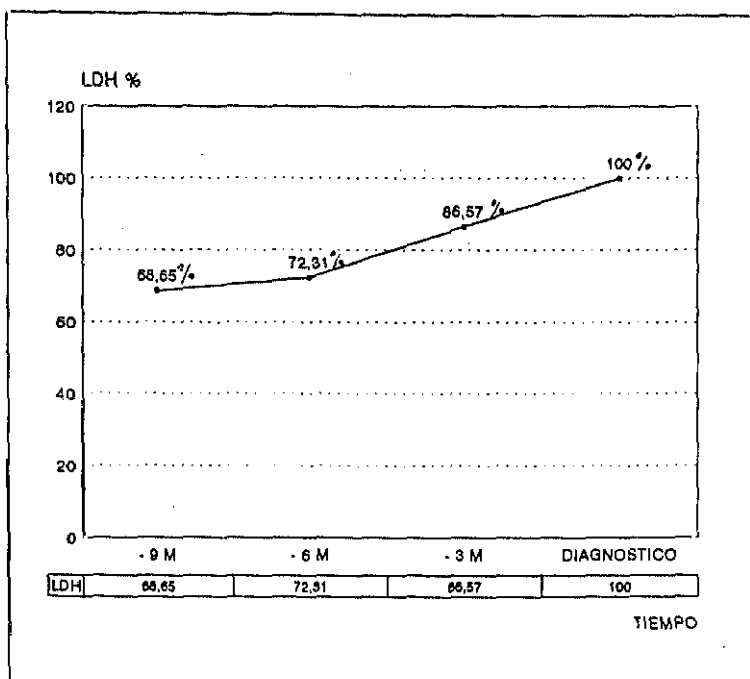


Fig. LDH-15
*Curva resumen del comportamiento de la LDH
 ante la aparición de metástasis hepáticas.
 (Se muestra el porcentaje de elevación con respecto
 al nivel alcanzado por el marcador en el momento del diagnóstico)*

PHI

PHI PREOPERATORIO

Los valores globales medios del PHI preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 108.4 UI/l con desviación típica de 84.47 lo que representaba un coeficiente de variación de 77.92. Los valores oscilaron entre un mínimo de 26 UI/l y un máximo de 435 UI/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 9.27. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0.05$, un intervalo de confianza para la media de (90.22 - 126.57), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de PHI preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 108.4 ± 18.16 UI/l (Tabla PHI-1 y Fig. PHI-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos, y tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, el PHI no se ajusta a una distribución normal, por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de PHI fue de 80.9 ± 12.5 UI/l. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste fue estadísticamente significativo con ($p < 0,001$). (Fig. PHI-1).

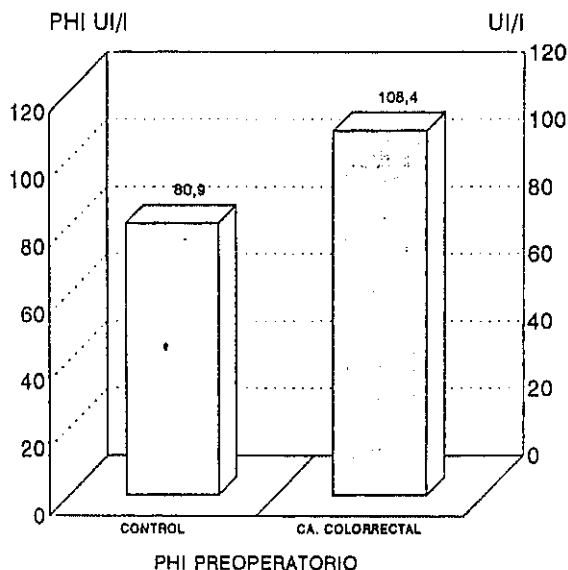


Fig. PHI-1

*Niveles de PHI preoperatorio
Comparación Control/ Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

PHI PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

PHI Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 192.8 UI/l con desviación típica de 124.54. El valor máximo fue 455 UI/l, siendo el mínimo de 56 UI/l que se registró en una enferma con tumor de ano, estadio C, que falleció a los 18 meses, conservando inalteradas las concentraciones de PHI.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de PHI de 192.8 ± 54.56 UI/l. (Tabla PHI-1 y Fig. PHI-2)

PHI Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{X} = 81.63$ UI/l con desviación típica $s = 41.04$. Los valores máximo y mínimo fueron 249 UI/l y 26 UI/l respectivamente.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 81.63 \pm 10.21$ UI/l (Tabla PHI-1 y Fig. PHI-2).

TABLA PHI-1

Estadística básica de los niveles de LDH preoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática						
	MEDIA (x)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	108.40	84.47	(26-455)	77.92	9.27	108.40 $\pm$ 18.16
MET. HEPATICA	192.80	124.54	(56-455)	64.59	27.84	192.80 $\pm$ 54.56
NO MET. HEPAT.	81.63	41.04	(26-249)	50.27	5.21	81.63 $\pm$ 10.21

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis (Test de MANN-WHITNEY) encontramos un alto nivel de significación estadística ($p < 0.001$)

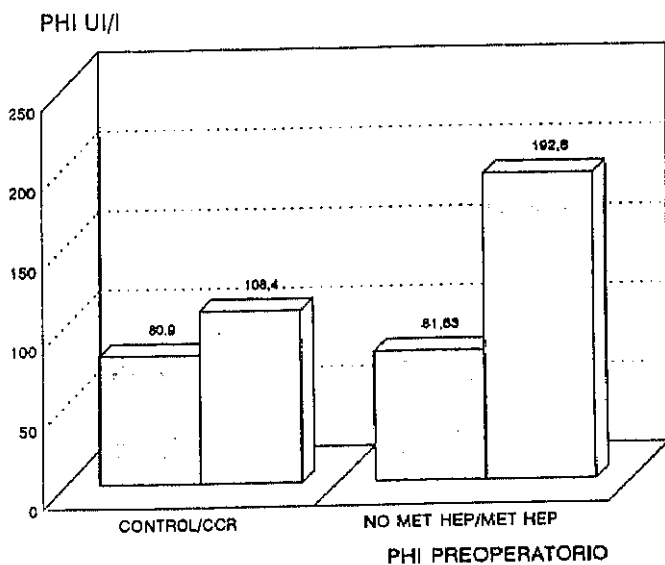


Fig. PHI-2

*Niveles de PHI preoperatorio
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática*

PHI/ ESTADIO TUMORAL

Para conocer las implicaciones que el estadio tumoral y en concreto el grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, podía tener en los niveles del PHI, hicimos un estudio de medidas de centralización para muestras independientes tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños de cada muestra y efectuamos un contraste, siguiendo el test de MANN-WHITNEY, entre los valores obtenidos en estadios precoces (A-B) vs estadios tardíos (C-D).

Para el estadio A, la media muestral de PHI fue de 85.22 UI/l con desviación típica de 29.2 y error estándar de 9.74. Los valores de la media se incrementaron notablemente en los estadios tumorales C y D, disminuyendo ligeramente en el estadio B. Los valores encontrados fueron: Para el estadio B, $\bar{X}$ = 77.02; s = 42.67 y $\sqrt{X}$ = 7.11; para el C $\bar{X}$ = 139.41; s = 104.30 y $\sqrt{X}$ = 19.04 y $\bar{X}$ = 159.37; s = 124.88 y $\sqrt{X}$ = 44.15 para el estadio D (resultados expresados en UI/l).

Conocido el error estándar de la media muestral, las medias poblacionales para una $p < 0,05$ (95% probabilidad) fueron de A = 85.22 ± 19.09 UI/l; B = 77.02 ± 13.93 UI/l; C = 139.41 ± 37.31 UI/l y D = 159.37 ± 86.53 UI/l (Tabla PHI-2 y Fig. PHI-3).

Al realizar el contraste entre los estadios A y B vs C y D obtuvimos una excelente significación estadística ($p < 0.001$).

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles de PHI, el tumor primario y las metástasis hepáticas por separado, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez con la condición de que no existiera metástasis hepática en el momento del diagnóstico. Los resultados los resumimos en la Tabla PHI-2 y Fig. PHI-3. Al realizar el contraste de nuevo entre los estadios A y B vs C y D, obtuvimos una disminución en el nivel de significación estadística ($p < 0.05$).

TABLA PHI-2

Niveles de PHI preoperatorio según el estadio tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{X}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\frac{S}{\sqrt{n}}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
A	85.22	29.22	9.74	85.22 $\pm$ 19.69
B	77.02	42.67	7.11	77.02 $\pm$ 19.93
C	139.41	104.30	19.04	139.41 $\pm$ 37.31
D	159.37	124.88	44.15	159.37 $\pm$ 86.53
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
A	85.22	29.22	9.74	85.22 $\pm$ 19.69
B	72.25	37.92	6.70	72.25 $\pm$ 13.13
C	89.55	34.01	8.25	89.55 $\pm$ 16.17
D	115.00	90.09	45.05	115.00 $\pm$ 84.29

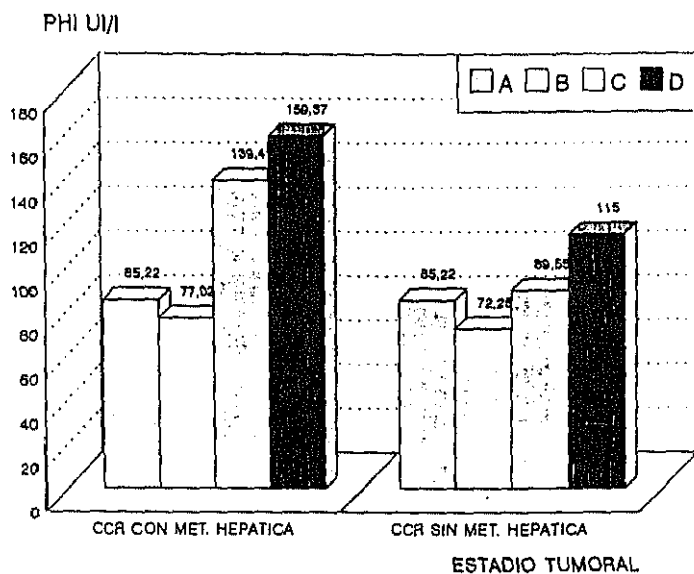


Fig. PHI-3

*Influencia del Estadío tumoral en los niveles de PHI preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

PHI/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de PHI, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{X} = 108.88$ con $s = 92.52$ y $\sqrt{X} = 15.86$. Los valores fueron similares cuando había moderada diferenciación tumoral, con cifras de $\bar{X} = 109.06$; $s = 83.84$ y $\sqrt{X} = 21.64$, y en el grado indiferenciado, apareciendo una media de $\bar{X} = 104.33$ $s = 53$ y $\sqrt{X} = 30.6$ (resultados en UI/l).

Las medias poblacionales para un $p < 0,05$ fueron de 108.88 ± 31.08 UI/l; 109.06 ± 42.41 UI/l y 104.33 ± 59.97 UI/l para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla PHI-3 y Fig. PHI-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

- * (D) vs (MD) + (I) y
- * (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística. En el segundo, el discreto tamaño del grupo (I) impidió realizar la comparación.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles PHI independientemente el tumor primario y las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática sincrónica. Los resultados quedan expresados en la Tabla PHI-3 y Fig. PHI-4

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=2$).

TABLA PHI-3

Niveles de PHI preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral
(Comparación según presencia o ausencia
de metástasis hepática)

	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{Vx}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
DIFERENC.	108.88	92.52	15.86	108.88 $\pm$ 31.08
MOD. DIF.	109.06	83.84	21.64	109.06 $\pm$ 42.41
INDIF.	104.33	53.00	30.60	104.33 $\pm$ 59.97
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
DIFERENC.	79.73	37.94	7.41	79.73 $\pm$ 14.52
MOD. DIF.	71.40	24.53	7.75	71.40 $\pm$ 15.19
INDIF.	74.00	9.89	7.00	74.00 $\pm$ 13.72

RESULTADOS

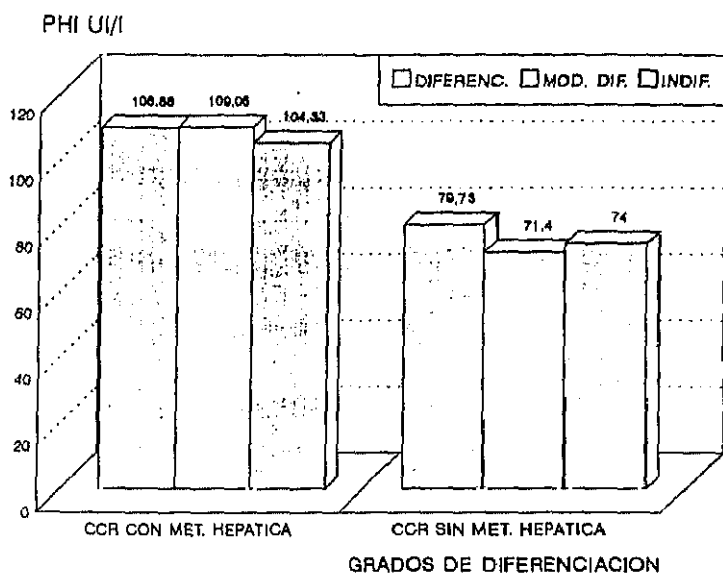


Fig. PHI-4

*Influencia del Grado de diferenciación tumoral
en los niveles de PHI preoperatorio
Comparación de los casos con y sin metástasis hepática*

PHI POSTOPERATORIO

Los valores globales medios de PHI postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{x} = 139.84$ UI/l con desviación típica de $s = 154.7$ lo que representaba un coeficiente de variación de 110.62. Los valores oscilaron entre un mínimo de 25 UI/l y un máximo de 1000 UI/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 20.14. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (100.3 - 179.32), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de PHI preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 139.84 ± 39.47 UI/l (Tabla PHI-4 y Fig. PHI-5).

TABLA PHI-4

Estadística básica de los niveles de PHI postoperatorios
para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática

	MEDIA (x)	DESVIACION TÍPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	139.84	154.70	(25-1000)	100.62	20.14	139.84 ± 39.47
MET. HEPÁTICA	186.15	141.33	(49-600)	75.92	32.42	141.33 ± 63.54
NO MET. HEPAT.	82.83	40.50	(25-247)	48.89	6.65	82.83 ± 13.03

RESULTADOS

PHI POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del PHI postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

PHI Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 186.15 UI/l con desviación típica de 141.33. El valor máximo fue 600 UI/l siendo el mínimo de 49 UI/l, que correspondió a un enfermo con neoplasia rectal, estadio D, que falleció a los 10 meses de seguimiento. Entre sus antecedentes figuraba un cáncer gástrico intervenido 5 años antes.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de PHI de 141.33 ± 63.54 UI/l. (Tabla PHI-4 y Fig. PHI-5)

Estos datos corresponden al estudio del grupo metástasis hepática depurado un valor extremo situado a $+ 3 s$, (PHI= 1000). Si consideramos el total del grupo sin excluir este valor, la media se eleva a 226.85 con $s = 228.1$

PHI Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{X} = 82.83$ UI/l con desviación típica $s = 40.50$. Los valores máximo y mínimo fueron 247 UI/l y 25 UI/l respectivamente.

RESULTADOS

Igual que en el caso anterior depuramos los valores extremos situados a $+ 3$ s. En este caso $\text{PHI} = 340$ y $\text{PHI} = 309$. El primero correspondiente a un enfermo con adenocarcinoma de colon izquierdo en estadio A, bien diferenciado con poliposis y adenoma de próstata sincrónico. El segundo a una enferma con tumor en recto. estadio C, que presentaba además, cáncer de estómago sincrónico.

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 82.83 \pm 13.03$ UI/l (Tabla PHI-4 y Fig. PHI-5).

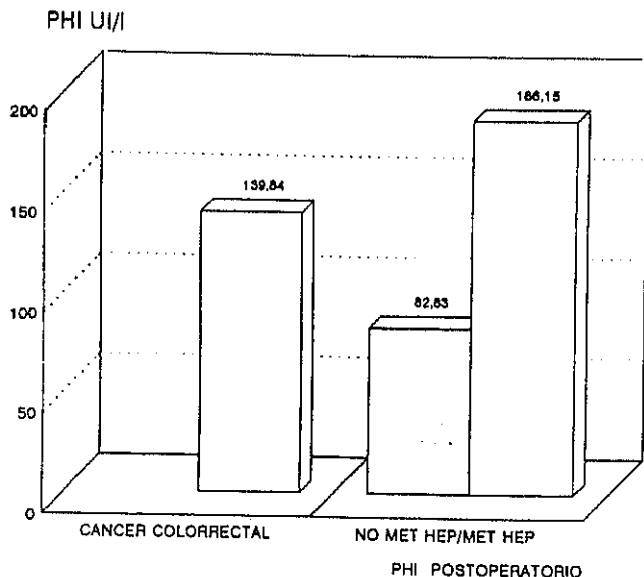


Fig. PHI-5

*Niveles de PHI postoperatorio
Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
y los casos con presencia o ausencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

Los valores del PHI postoperatorio en los casos sin metástasis hepática, evaluados a los tres meses, nos sirvieron como valores de referencia.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis obtuvimos una alta significación estadística ($p < 0.001$).

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de PHI postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VFP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (FPF)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte $\text{PHI} = 82.83 \text{ UI/l}$ (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para $\text{PHI} = \bar{x} + s$ ($82.83 + 40.5 \text{ UI/l}$), lo que representaba un valor de 123.33 UI/l . Los resultados los expresamos en la Tabla PHI-5.

Tabla PHI-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de PHI postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.		
	PHI=82.83	PHI=123.33
Sensibilidad (S)	80%	65%
Especificidad (E)	53.85%	87.18%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	47.06%	72.22%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	84%	82.93%
Proporción de Falsos Positivos (FFP)	46.15%	12.82%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	20%	35%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	52.94%	27.78%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	16%	17.07%

ANALISIS COMPARATIVO PHI PREOPERATORIO/ PHI POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de PHI postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de PHI pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON, que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango entre las mismas

De los resultados obtenidos podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

PHI PREOPERATORIO/PHI POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el PHI preoperatorio fue de $\bar{x} = 202.31$ UI/l con desviación típica 133.51. Para el PHI postoperatorio fueron $\bar{x} = 259.31$ UI/l y $s = 243.86$ (Fig. PHI-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del PHI (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste no obtuvimos significación estadística.

RESULTADOS

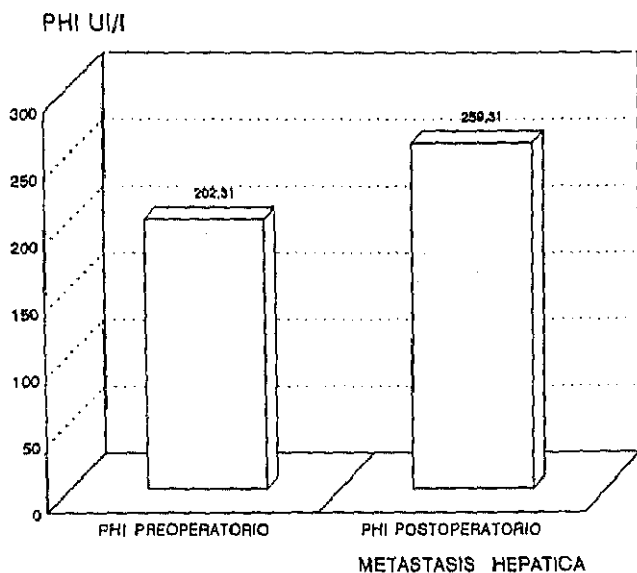


Fig. PHI-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de PHI preoperatorio vs PHI postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

RESULTADOS

PHI PREOPERATORIO/PHI POSTOPERATORIO (Sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el PHI preoperatorio fue de $\bar{x} = 76.47$ UI/l con desviación típica $s = 33.64$. Para el PHI postoperatorio los valores obtenidos fueron $\bar{x} = 99.22$ y $s = 69.48$ (Fig. PHI-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en estas condiciones no mostró tampoco significación estadística.

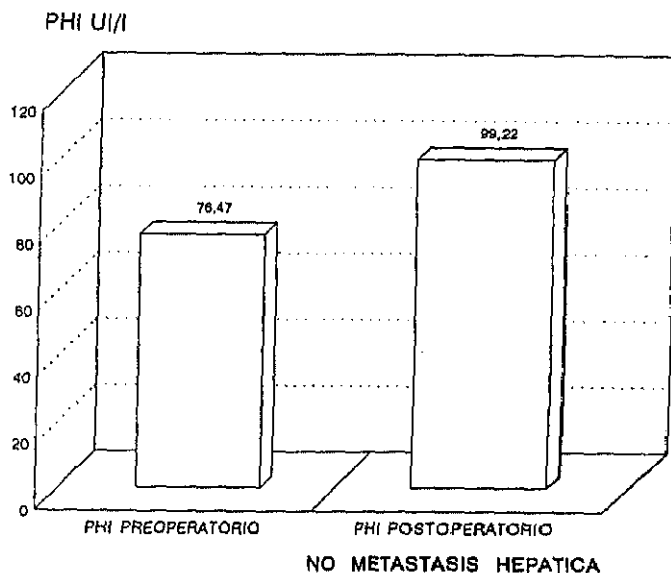


Fig. PHI-7

Comparación de medias (muestras pareadas)
de PHI preoperatorio vs PHI postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática

PHI/ METASTASIS HEPATICA ***(Monitorización)***

Con el fin de evaluar el interés clínico del PHI en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del PHI para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y tratamos de construir, finalmente, una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. PHI-8-14).

RESULTADOS

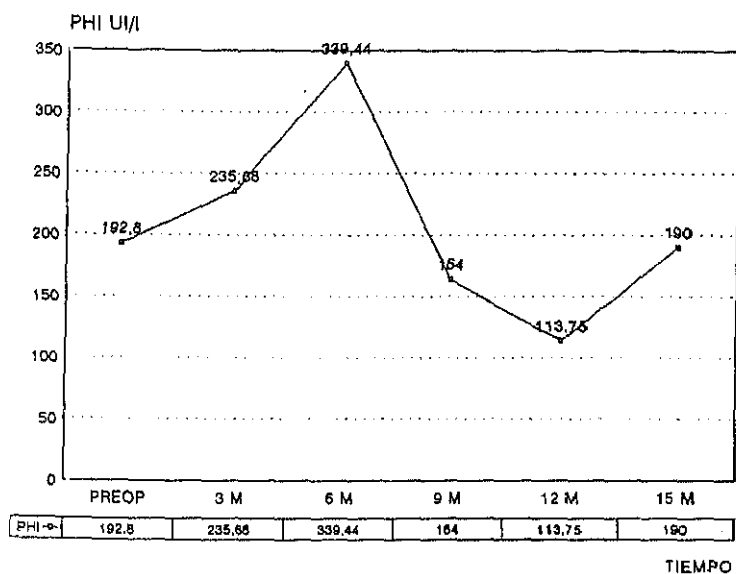


Fig. PHI-8
Monitorización del PHI
en los enfermos con metástasis hepática
en el momento del diagnóstico

RESULTADOS

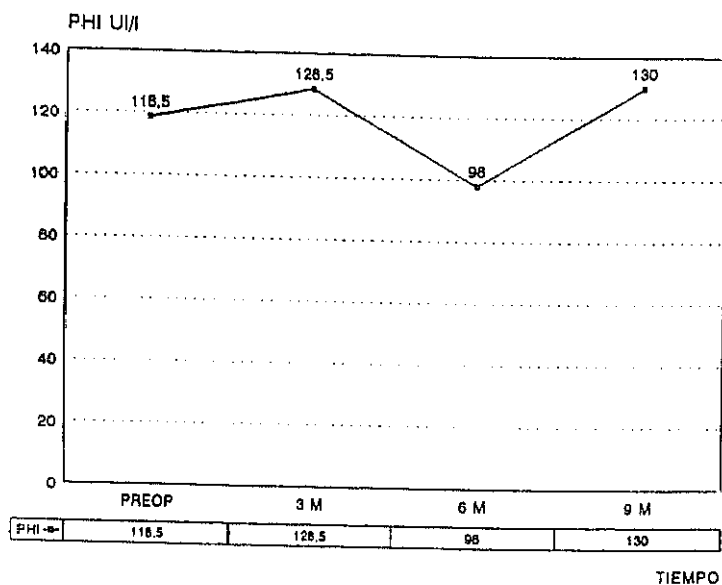


Fig. PHI-9
Monitorización del PHI
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 3 meses del seguimiento

RESULTADOS

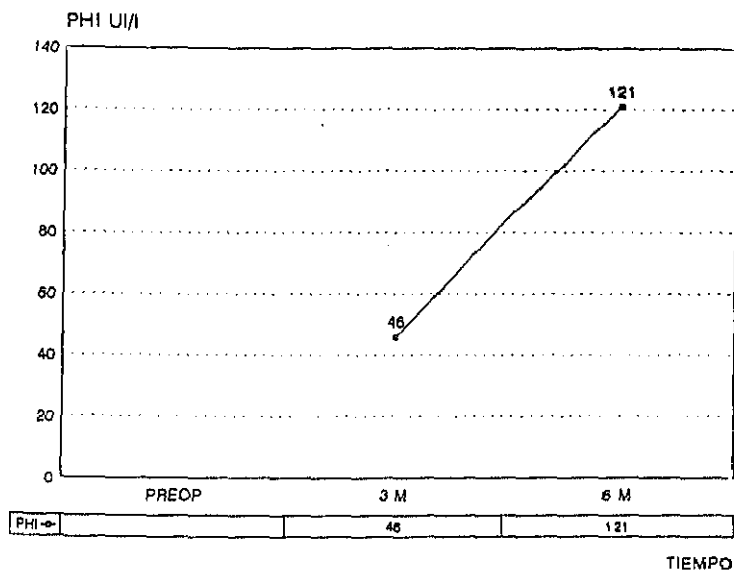


Fig. PHI-10
Monitorización del PHI
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 6 meses del seguimiento

RESULTADOS

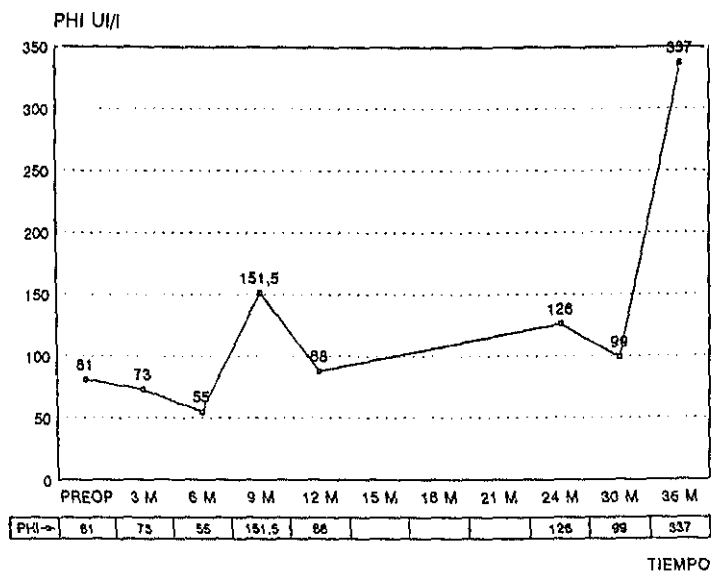


Fig. PHI-11
Monitorización del PHI
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 9 meses del seguimiento

RESULTADOS

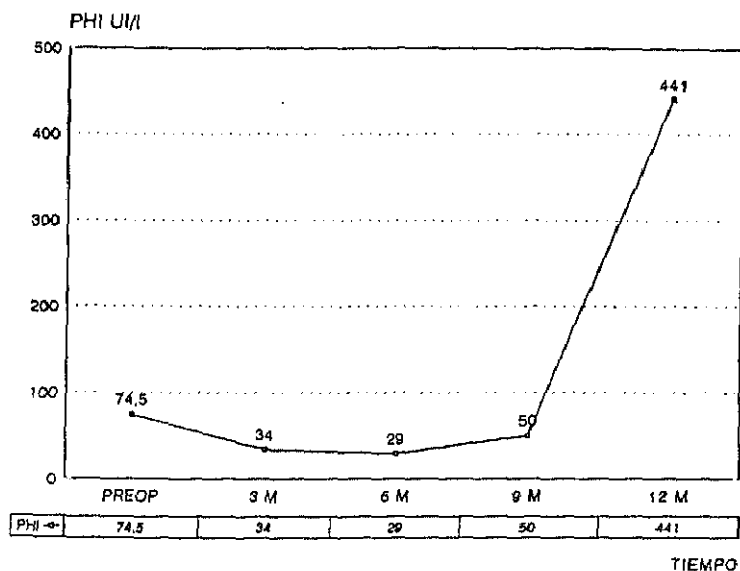


Fig. PHI-12
Monitorización del PHI
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 12 meses del seguimiento

RESULTADOS

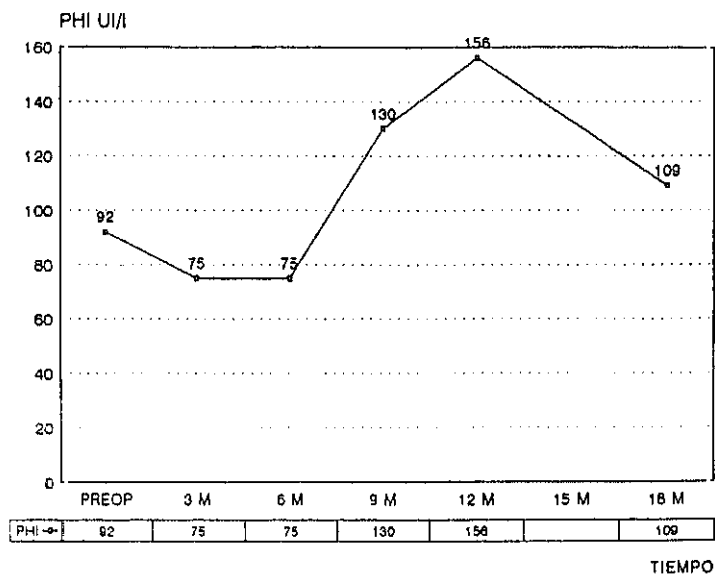


Fig. PHI-13
Monitorización del PHI
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 18 meses del seguimiento

RESULTADOS

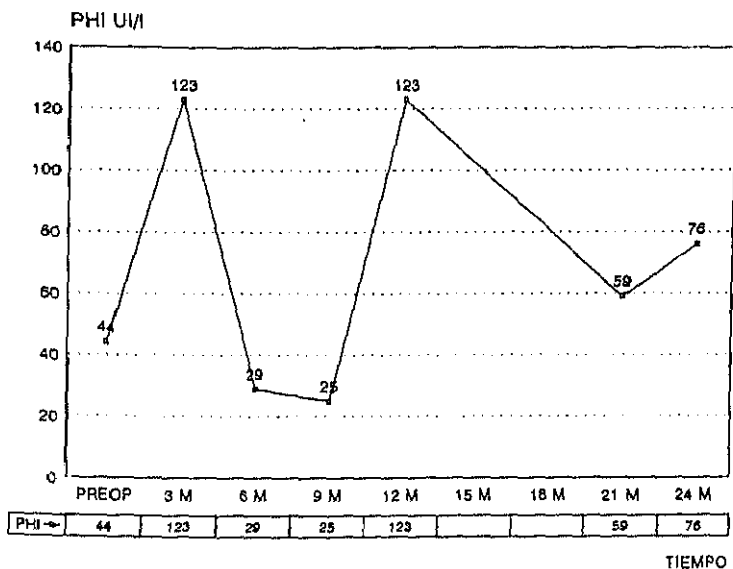


Fig. PHI-14
*Monitorización del PHI
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 24 meses del seguimiento*

RESULTADOS

Para elaborar una curva modelo del comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores encontrados 3, 6 y 9 meses antes de que apareciera la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

El resultado de este estudio muestra el importante aumento que registra el marcador tumoral en el momento del diagnóstico pero a la vez su escasa capacidad predictiva, ya que se mantiene en los límites de la normalidad incluso tres meses antes de la presencia clínica de la metástasis.

La expresión gráfica de este comportamiento queda recogida en la Fig. PHI-15.

RESULTADOS

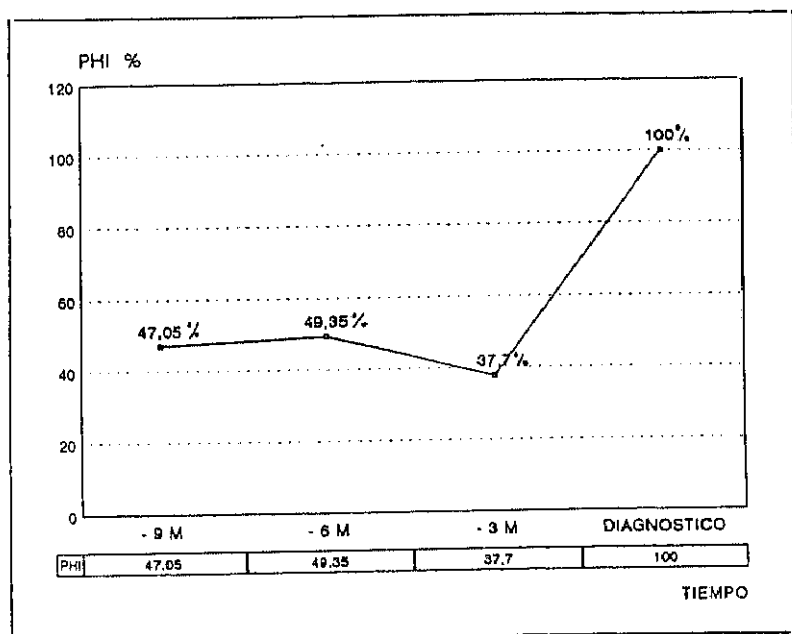


Fig. PHI-15

*Curva resumen del comportamiento de la PHI
ante la aparición de metástasis hepáticas.*

*(Se muestra el porcentaje de elevación con respecto
al nivel alcanzado por el marcador en el momento del diagnóstico)*

GGT

GGT PREOPERATORIO

Los valores globales medios del GGT preoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal, fueron de 62.95 U/l con desviación típica de 72.76 lo que representaba un coeficiente de variación de 115.59. Los valores oscilaron entre un mínimo de 5 U/l y un máximo de 334 U/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 9.24. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (44.83 - 81.06), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de GGT preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 62.95 ± 18.11 U/l (Tabla GGT-1 y Fig. GGT-1 y 2).

Como puede deducirse a la vista de la dispersión de los datos, y tras aplicar el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, la GGT no se ajusta a una distribución normal, por lo que su estudio deberá abordarse mediante pruebas no paramétricas.

RESULTADOS

Estos valores contrastan con los encontrados en el grupo control (pacientes sin patología tumoral) en donde el nivel medio de GGT fue de $19.7 \pm 1,4$ U/l. Al realizar la comparación de medias (muestras independientes) el contraste fue estadísticamente significativo con ($p < 0,001$). (Fig. GGT-1).

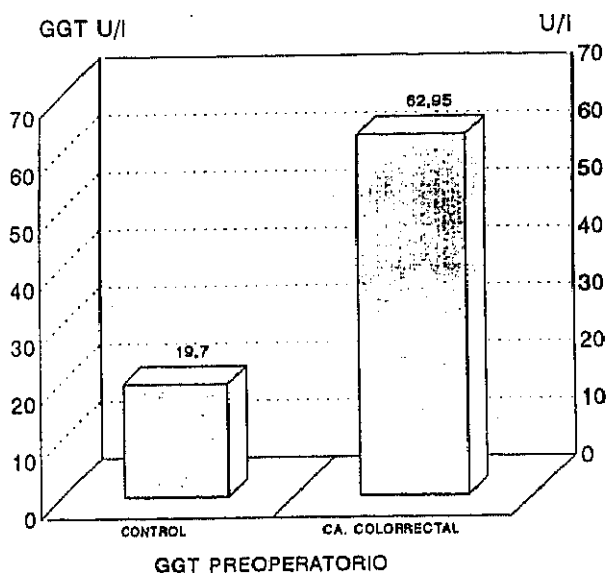


Fig. GGT-1

*Niveles de GGT preoperatorio
Comparación Control/ Cáncer colorrectal (Conjunto del grupo)*

GGT PREOPERATORIO/METASTASIS

Con el fin de evaluar las modificaciones de este marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis, realizamos los cálculos en ambas condiciones encontrando los siguientes valores:

GGT Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 115.42 U/l con desviación típica de 89.39. El valor máximo fue 331 U/l, siendo el mínimo de 30 U/l que se registró en un enfermo con tumor en colon descendente, estadio B, que falleció a los 5 meses de seguimiento. Contrasta este valor mínimo en la GGT con el valor máximo que mostró este mismo enfermo al analizar sus concentraciones de CEA (10440 ng/ml).

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de GGT de 115.42 ± 46.82 U/l. (Tabla GGT-1 y Fig. GGT-2)

GGT Preoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 40$ U/l con desviación típica $s = 41.6$. Los valores máximo y mínimo fueron 192 U/l y 5 U/l respectivamente. El valor máximo en un enfermo con adenocarcinoma rectal, estadio A, bien diferenciado. Este enfermo permaneció libre de enfermedad metastásica y recidiva a los 66 meses de la intervención, mostrando tan sólo como hallazgo un granuloma hepático.

RESULTADOS

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 40 \pm 12.15$ U/l (Tabla GGT-1 y Fig. GGT-2).

TABLA GGT-1

Estadística básica de los niveles de GGT preoperatorios para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática

	MEDIA (x)	DESVIACION TIPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTANDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	62.95	72.76	(5-334)	115.59	9.24	62.95 $\pm$ 18.11
MET. HEPATICA	115.42	89.39	(30-331)	77.44	23.89	115.42 $\pm$ 46.82
NO MET. HEPAT.	40	41.60	(5-192)	104.02	6.20	40 $\pm$ 12.15

Al realizar la comparación de muestras en presencia y ausencia de metástasis (Test de MANN-WHITNEY) encontramos una alta significación estadística ($p < 0.001$).

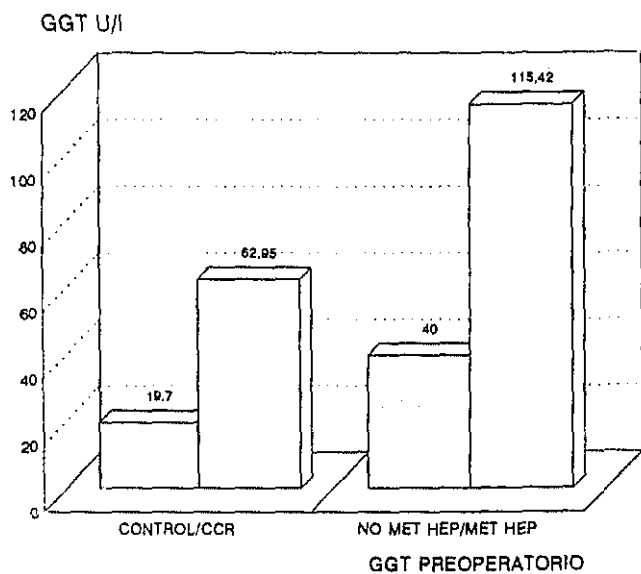


Fig. GGT-2

*Niveles de GGT preoperatorio
Comparación Control con el grupo Cáncer colorrectal
y del grupo con y sin metástasis hepática*

GGT/ ESTADIO TUMORAL

Para conocer las implicaciones que el estadio tumoral y en concreto el grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, podía tener en los niveles del GGT, hicimos un estudio de medidas de centralización para muestras independientes tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños de cada muestra y efectuamos un contraste, siguiendo el test de MANN-WHITNEY, entre los valores obtenidos en estadios precoces (A-B) vs estadios tardíos (C-D).

Para el estadio A, la media muestral del GGT fue de 58.62 U/l con desviación típica de 60.33 y error estándar de 21.33. Los valores de la media se incrementaron en los estadios tumorales C y D, mostrando un ligero descenso el estadio B. Los valores encontrados fueron: Para el estadio B $\bar{X} = 34.48$; $s = 28.52$ y $\sqrt{X} = 5.70$; para el C $\bar{X} = 94.71$; $s = 104.23$ y $\sqrt{X} = 22.74$ y de D $\bar{X} = 80.71$; $s = 49.78$ y $\sqrt{X} = 18.81$ para el estadio D (resultados expresados en U/l).

Conocido el error estándar de la media muestral, las medias poblacionales para una $p < 0,05$ (95% probabilidad) fueron de A = 58.62 ± 41.80 U/l; B = $34.48 \pm 11,17$ U/l; C = $94.71 \pm 44,57$ U/l y D = 80.71 ± 36.86 U/l (Tabla GGT-2 y Fig. GGT-3).

Al realizar el contraste entre los estadios A y B vs C y D obtuvimos un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles de GGT, el tumor primario y las metástasis hepáticas por separado, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez con la condición de que no existiera metástasis hepática en el momento del diagnóstico. Los resultados los resumimos en la Tabla GGT-2 y Fig. GGT-3. Al realizar el contraste de nuevo entre los estadios A y B vs C y D, no obtuvimos, en este caso, significación estadística.



TABLA GGT-2

Niveles de GGT preoperatorio según el estadio tumoral
(Comparación según presencia o ausencia
de metástasis hepática)

	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (S)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{x}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORECTAL (Pobl. global)				
A	58.62	60.33	21.33	58.62 $\pm$ 41.80
B	34.48	28.52	5.70	34.48 $\pm$ 11.17
C	94.71	104.23	22.74	94.71 $\pm$ 44.57
D	80.71	49.78	18.81	80.71 $\pm$ 36.86
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
A	58.62	60.33	21.33	58.62 $\pm$ 41.80
B	28.47	19.37	4.22	28.47 $\pm$ 8.27
C	37.83	48.89	14.11	37.83 $\pm$ 27.65
D	69.75	50.77	25.38	69.75 $\pm$ 49.74

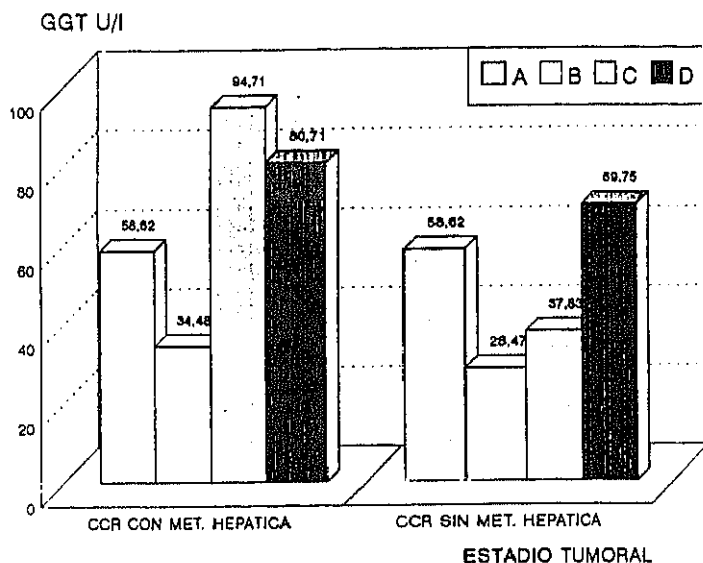


Fig. GGT-3

*Influencia del Estadio tumoral en los niveles de GGT preoperatorio
Comparación de los casos con Cáncer colorrectal (CCR)
con y sin metástasis hepática*

GGT/ DIFERENCIACION TUMORAL

Análogamente a los estudios practicados para conocer la posible implicación del estadio tumoral en los niveles preoperatorios de GGT, realizamos la comparación según el grado de diferenciación tumoral.

Para el grado diferenciado, la media muestral fue de $\bar{X} = 66.39$ con $s = 65.11$ y $\sqrt{X} = 11.88$. Los valores se incrementaron cuando había una moderada diferenciación tumoral con cifras de $\bar{X} = 89.54$; $s = 122.07$ y $\sqrt{X} = 36.80$, disminuyendo discretamente en los tumores de grado indiferenciado ($\bar{X} = 77.66$; $s = 44.37$ y $\sqrt{X} = 25.62$. Resultados en U/l.

Las medias poblacionales para un $p < 0,05$ fueron de 66.33 ± 23.28 U/l; 89.54 ± 72.12 U/l y 77.66 ± 50.21 U/l para los grados diferenciado (D), moderadamente diferenciado (MD) e indiferenciado (I) respectivamente (Tabla GGT-3 y Fig. GGT-4)

Realizamos un contraste entre los grados:

- * (D) vs (MD) + (I) y
- * (D) + (MD) vs (I)

En el primer caso no obtuvimos significación estadística. En el segundo, el discreto tamaño del grupo (I) impidió realizar la comparación.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles GGT independientemente el tumor primario y las metástasis hepáticas, realizamos los mismos cálculos condicionándolos a considerar por separado la población global y ésta misma sin metástasis hepática sincrónica. Los resultados quedan expresados en la Tabla GGT-3 y Fig. GGT-4

El contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no dio significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=2$).

TABLA GGT-3

Niveles de GGT preoperatorio según el grado de diferenciación tumoral (Comparación según presencia o ausencia de metástasis hepática)				
	MEDIA MUESTRAL ($\bar{x}$)	DESVIACION TIPICA (s)	ERROR ESTANDAR ($\sqrt{s}$)	MEDIA POBLACIONAL (μ)
CANCER COLORRECTAL (Pobl. global)				
DIFERENC.	66.33	65.11	11.88	66.33 ± 23.28
MOD. DIF.	89.54	122.07	36.80	89.54 ± 72.12
INDIF.	77.66	44.37	25.62	77.66 ± 50.21
CCR SIN METASTASIS HEPATICA				
DIFERENC.	45.81	50.86	10.84	45.81 ± 21.24
MOD. DIF.	33.57	26.86	10.15	33.57 ± 19.89
INDIF.	53.00	16.97	12.00	53.00 ± 23.52

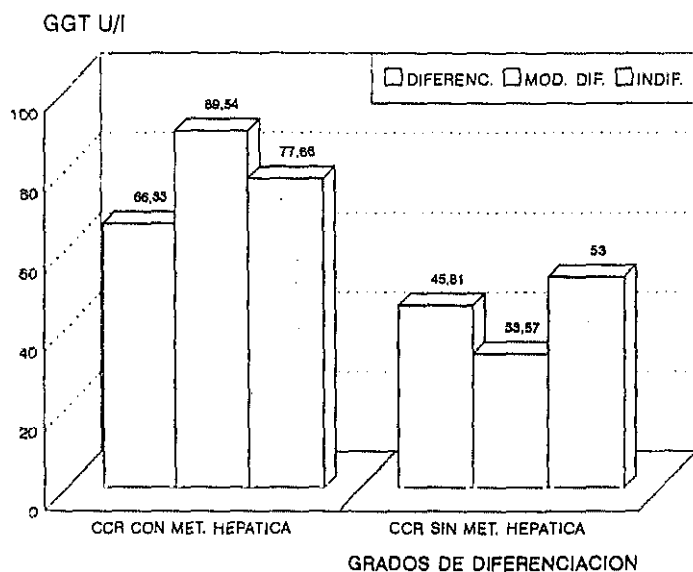


Fig. GGT-4

*Influencia del Grado de diferenciación tumoral
en los niveles de GGT preoperatorio
Comparación de los casos con y sin metástasis hepática*

GGT POSTOPERATORIO

Los valores globales medios de GGT postoperatorio en el grupo con cáncer colorrectal fueron de $\bar{X}$ = 109.69 U/l con desviación típica de s = 134.05 lo que representaba un coeficiente de variación de 122.2. Los valores oscilaron entre un mínimo de 9 U/l y un máximo de 585 U/l.

Para poder hacer una inferencia estadística al total de la población, calculamos el error estándar de la media que fue de 23.33. Esto nos permitió establecer, para una $p < 0,05$, un intervalo de confianza para la media de (63.95 - 155.43), lo que supone que en el 95% de los casos la media de los valores de GGT preoperatorios para los enfermos con cáncer colorrectal será de 109.69 ± 45.72 U/l (Tabla GGT-4 y Fig. GGT-5).

TABLA GGT-4

Estadística básica de los niveles de GGT postoperatorios
para Cáncer colorrectal con y sin metástasis hepática

	MEDIA (x)	DESVIACION TÍPICA (s)	MIN-MAX	COEFICIENTE DE VARIACION	ERROR ESTÁNDAR DE LA MEDIA	MEDIA POBLACIONAL
CA. COLORRECT.	109.69	134.05	(9-585)	122.20	23.33	109.69±45.72
MET. HEPÁTICA	218.00	165.75	(9-585)	76.03	47.84	218.00±93.76
NO MET. HEPAT.	34.68	31.01	(11-124)	89.42	7.11	34.68±13.93

GGT POSTOPERATORIO/ METASTASIS.

Para poder analizar la importancia del factor metástasis hepática en las cifras globales del GGT postoperatorio, realizamos los cálculos en presencia y ausencia de las mismas. Encontramos los siguientes valores:

GGT Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y Metástasis hepática.

La media muestral fue de 218 U/l con desviación típica de 165.75. El valor máximo fue 585 U/l siendo el mínimo de 9 U/l, que correspondió a una enferma con tumor de ano, estadio C, que falleció a los 18 meses de la intervención.

La estimación al total de la población, con una probabilidad del 95% ($p < 0,05$), dio un valor medio preoperatorio de GGT de 218 ± 93.7 U/l. (Tabla GGT-4 y Fig. GGT-5)

GGT Postoperatorio en presencia de Cáncer colorrectal y ausencia de Metástasis hepática.

La media de la muestra fue $\bar{x} = 34.68$ U/l con desviación típica $s = 31.01$. Los valores máximo y mínimo fueron 124 U/l y 11 U/l respectivamente. El valor máximo se observó en un enfermo con adenocarcinoma de recto, estadio C y moderado grado de diferenciación. En su evolución mostró metástasis pulmonar a los 7 meses de la operación y recidiva tumoral 4 meses más tarde. Falleció al año de seguimiento.

RESULTADOS

El valor muestral encontrado corresponde al estudio del grupo, depurado un caso extremo localizado a + 3 s de la media (GGT=172). Considerado en su totalidad, la media se eleva a 41.55 con $s=43.06$.

La inferencia al total de la población con un 95% de probabilidad ($p < 0,05$) dio una $\mu = 34.68 \pm 13.93$ U/l (Tabla GGT-4 y Fig. GGT-5).

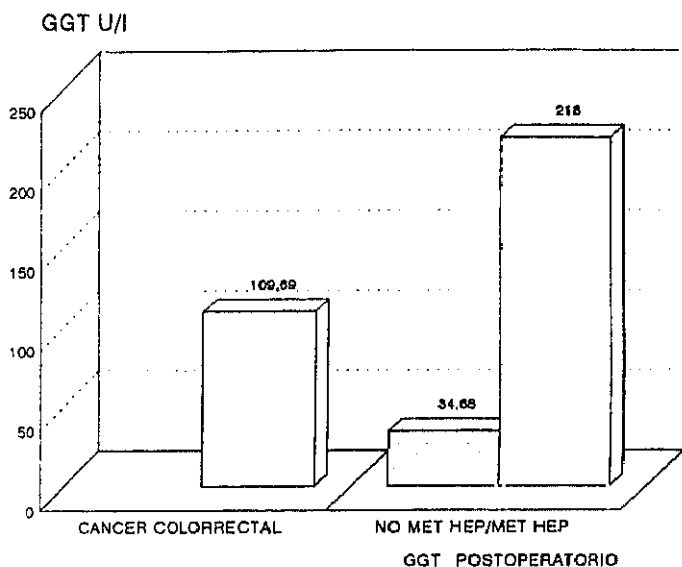


Fig. GGT-5

*Niveles de GGT postoperatorio
Comparación entre el grupo Cáncer colorrectal (conjunto del grupo)
y los casos con presencia o ausencia de metástasis hepática*

Los valores del GGT postoperatorio en los casos sin metástasis hepática, evaluados a los tres meses, nos sirvieron como valores de referencia.

Al realizar la comparación de la suma de rangos para muestras independientes tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY), en presencia y ausencia de metástasis obtuvimos un nivel de significación estadística de $p < 0.01$.

Para evaluar matemáticamente la efectividad del test en estudio (Niveles de GGT postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática examinamos ocho parámetros de análisis:

- Sensibilidad (S)
- Especificidad (E)
- Valor Predictivo Positivo (VPP)
- Valor Predictivo Negativo (VPN)
- Proporción de Falsos Positivos (FFP)
- Proporción de Falsos Negativos (PFN)
- Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)
- Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)

RESULTADOS

Los cálculos los realizamos para el punto de corte GGT= 34.68 U/l (media muestral en el enfermo operado libre de metástasis hepática) y para $GGT = \bar{X} + s$ (34.68 + 31.01 U/l), lo que representaba un valor de 65.69 U/l. Los resultados los expresamos en la Tabla GGT-5.

Tabla GGT-5

Parámetros de efectividad del test (Niveles de GGT postoperatorio) en el diagnóstico de enfermedad metastásica hepática.

	GGT=34.68	GGT=65.69
Sensibilidad (S)	83.33%	75%
Especificidad (E)	70%	85%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	62.50%	75%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	87.5%	85%
Proporción de Falsos Positivos (FFP)	30%	15%
Proporción de Falsos Negativos (PFN)	16.66%	25%
Diagnóstico Positivo Erróneo (DPE)	37.5%	25%
Diagnóstico Negativo Erróneo (DNE)	12.5%	15%

ANALISIS COMPARATIVO GGT PREOPERATORIO/ GGT POSTOPERATORIO

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa sobre los niveles de GGT postoperatorios realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de GGT pre y postoperatorios en los casos con y sin metástasis hepática. La prueba utilizada para el contraste fue el test de WILCOXON, que analiza el signo de las diferencias entre las dos muestras y la magnitud del rango entre las mismas

De los resultados obtenidos podríamos obtener conclusiones para validar o desechar nuestra hipótesis de trabajo.

GGT PREOPERATORIO/GGT POSTOPERATORIO (Con Metástasis Hepática inicial)

La media muestral para el GGT preoperatorio fue de $\bar{X}= 125.37$ U/l con desviación típica 96.94. Para el GGT postoperatorio fueron $\bar{X}= 219.25$ U/l y $s= 116.56$ (Fig. GGT-6).

Al ser muestras pareadas sólo se tuvieron en cuenta los casos que en el comienzo se presentaron con metástasis hepática y a los 3 meses seguían vivos. Los fallecidos en el postoperatorio inmediato o aquellos enfermos en los que sólo se pudo practicar una determinación del GGT (pre o postoperatoria) no se consideraron.

Al realizar el contraste obtuvimos un nivel de significación estadística de $p<0.05$.

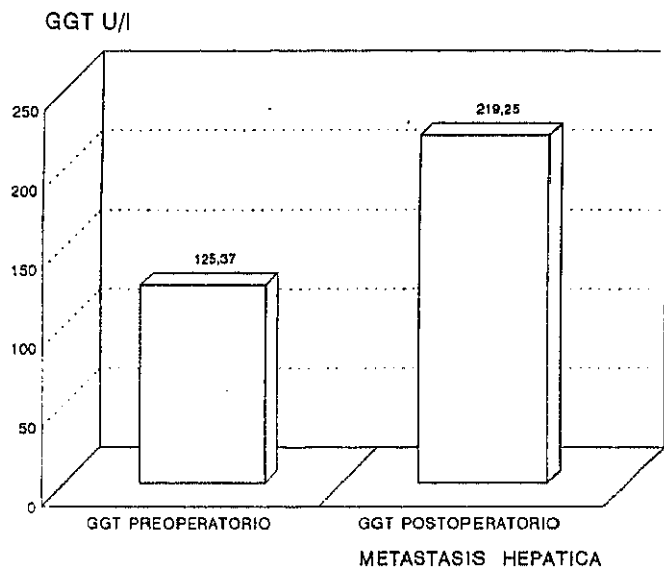


Fig. GGT-6

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de GGT preoperatorio vs GGT postoperatorio
en presencia de metástasis hepática*

GGT PREOPERATORIO/GGT POSTOPERATORIO (Sin Metástasis Hepática inicial).

La media de la muestra para el GGT preoperatorio fue de $\bar{X} = 44.58$ U/l con desviación típica $s = 44.21$. Para el GGT postoperatorio los valores obtenidos fueron $\bar{X} = 45.94$ y $s = 45.62$ (Fig. GGT-7).

Igual que en el caso anterior realizamos los cálculos con muestras pareadas. El contraste en estas condiciones no mostró significación estadística.

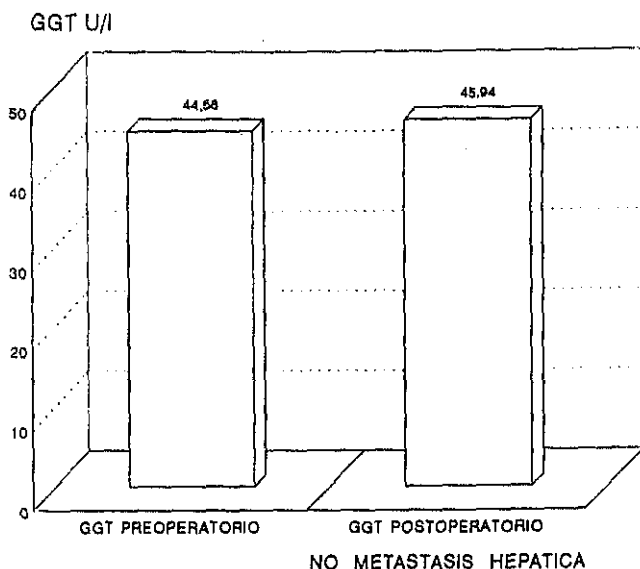


Fig. GGT-7

*Comparación de medias (muestras pareadas)
de GGT preoperatorio vs GGT postoperatorio
en ausencia de metástasis hepática*

GGT/ METASTASIS HEPATICA (Monitorización)

Con el fin de evaluar el interés clínico del GGT en la detección temprana de metástasis hepáticas, realizamos una monitorización del marcador tumoral analizando sus valores según que la metástasis apareciera en una u otra revisión. Esto nos permitiría conocer datos acerca de tres importantes aspectos:

1. Si el marcador tumoral es capaz de anunciar la presencia de metástasis hepática antes de que ésta sea detectable por estudios morfológicos (ecografía).
2. Supuesto el primer postulado, conocer el porcentaje de aumento del marcador tumoral y su relación temporal con la metástasis hepática.
3. Determinar si existen diferencias en el comportamiento del marcador en función de la mayor o menor precocidad de la metástasis.

Para responder a estas tres cuestiones elaboramos las curvas del GGT para cada revisión, analizamos la tendencia de las mismas y tratamos de construir, finalmente, una curva promedio capaz de compendiar el comportamiento del marcador tumoral y su porcentaje de aumento previo a la aparición de la metástasis. (Figs. GGT-8-13).

RESULTADOS

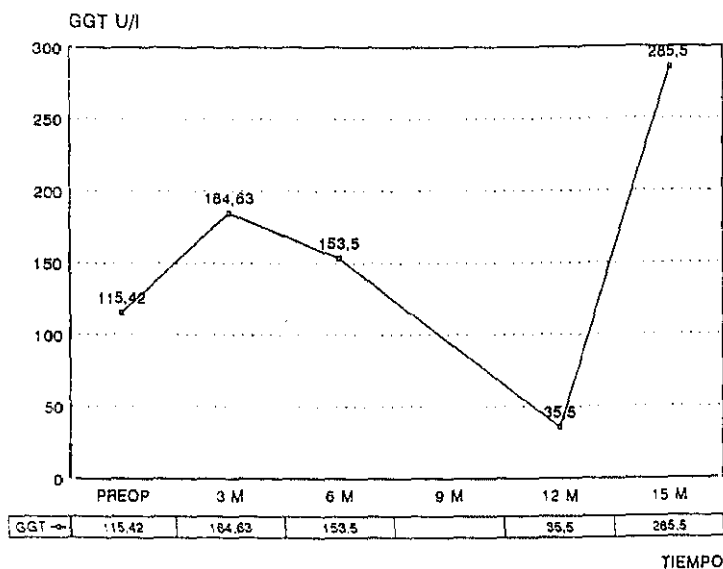


Fig. GGT-8
*Monitorización del GGT
 en los enfermos con metástasis hepática
 en el momento del diagnóstico*

RESULTADOS

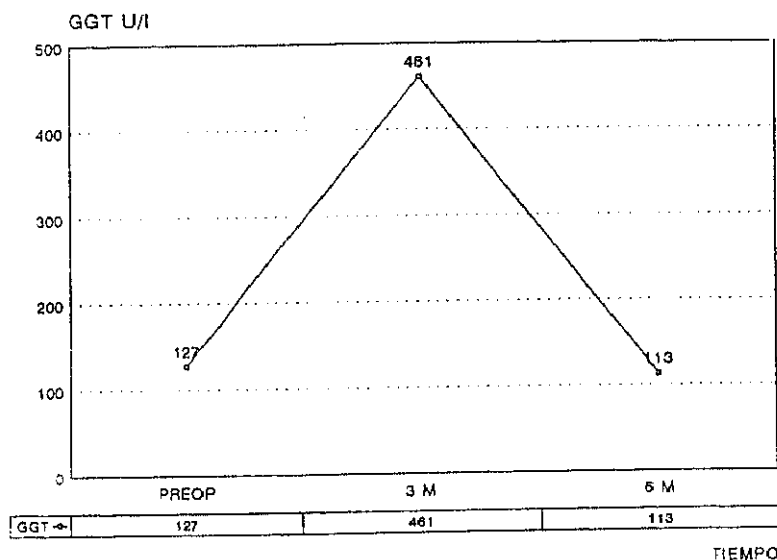


Fig. GGT-9
*Monitorización del GGT
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 3 meses del seguimiento*

RESULTADOS

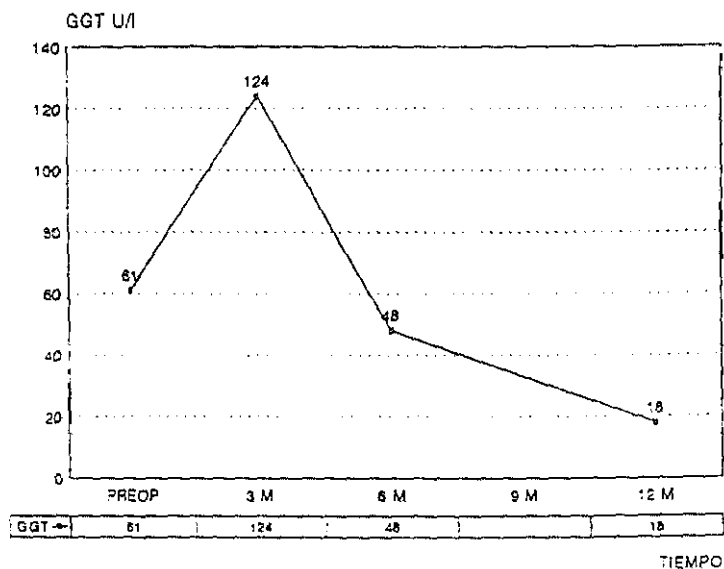


Fig. GGT-10
*Monitorización del GGT
 en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
 a los 6 meses del seguimiento*

RESULTADOS

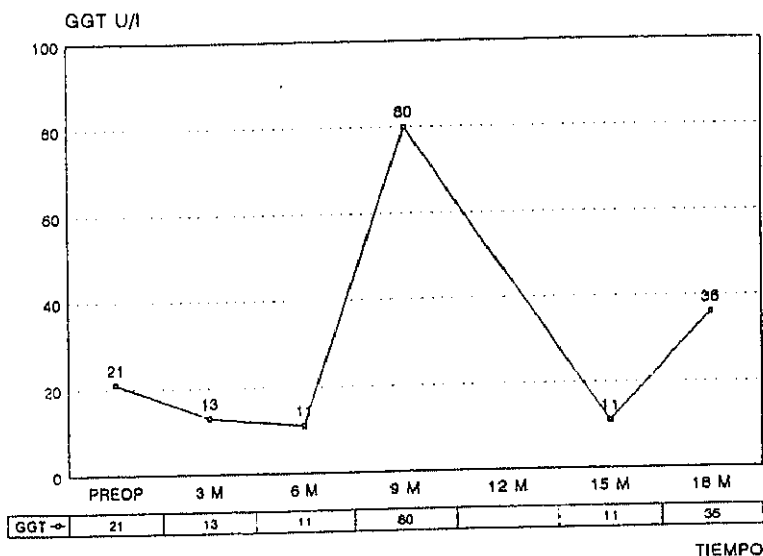


Fig. GGT-11
Monitorización del GGT
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 9 meses del seguimiento

RESULTADOS

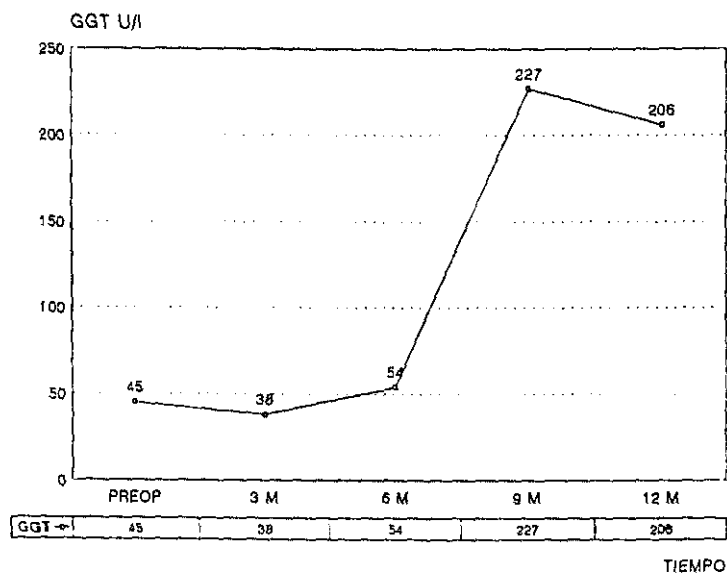


Fig. GGT-12
Monitorización del GGT
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 12 meses del seguimiento

RESULTADOS

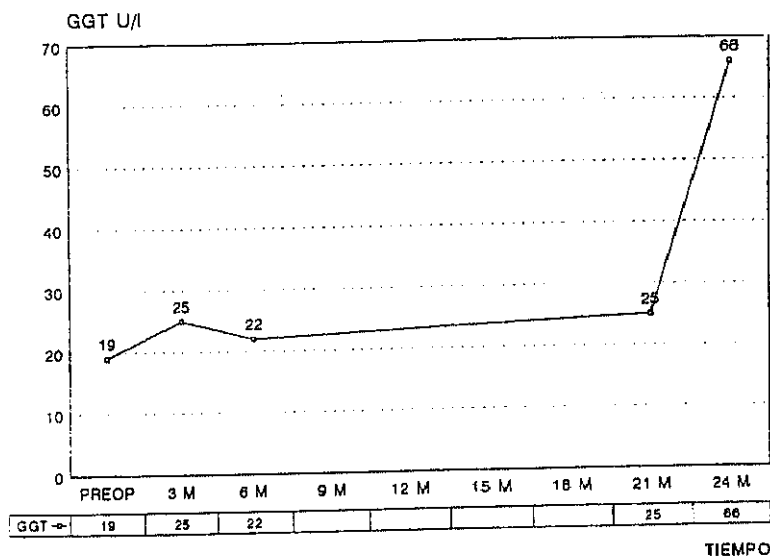


Fig. GGT-13
Monitorización del GGT
en los enfermos con aparición de la metástasis hepática
a los 24 meses del seguimiento

RESULTADOS

Para elaborar una curva modelo del comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores encontrados 3, 6 y 9 meses antes de que apareciera la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

Los datos obtenidos reflejan que 9 y 6 meses antes de la aparición clínica de la metástasis hepática los valores de GGT se encuentran aún dentro de la banda de normalidad y que sólo 3 meses antes se observa un incremento del marcador tumoral que se sitúa en un 60.09% con respecto a la cifra final alcanzada al diagnosticar la metástasis.

El resultado de este estudio se muestra gráficamente en la Fig. GGT-14.

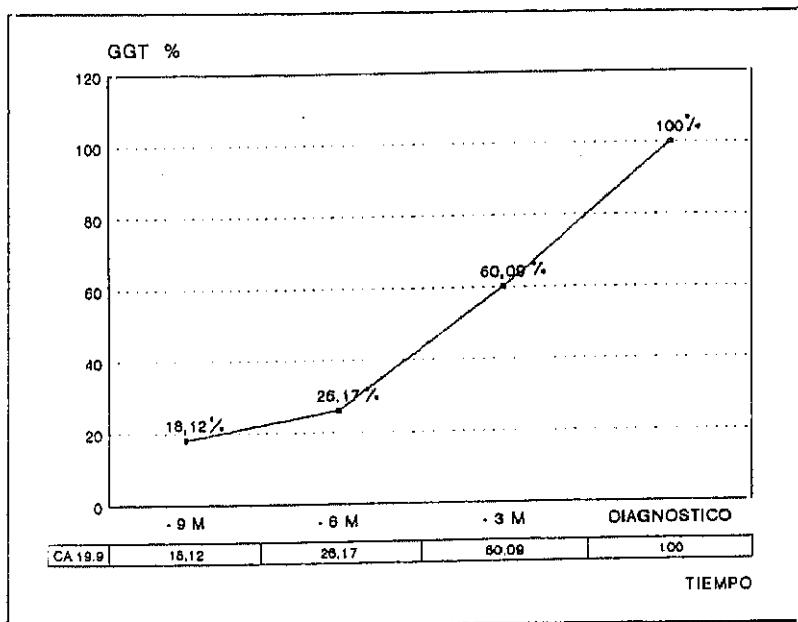


Fig. GGT-14
 Curva resumen del comportamiento de la FA
 ante la aparición de metástasis hepáticas.
 (Se muestra el porcentaje de elevación con respecto
 al nivel alcanzado por el marcador en el momento del diagnóstico)

DISCUSSION

DISCUSION

Antes de abordar el estudio de los marcadores tumorales y su comportamiento en el cáncer colorrectal operado, nos parece obligado someter a consideración los descriptores epidemiológicos que configuran nuestra muestra poblacional.

Este análisis -de carácter esencialmente descriptivo y comparativo- tiene por finalidad conocer si nuestro grupo de estudio tiene características homogéneas y, caso de confirmarse, estar legitimados para extrapolar las conclusiones al universo poblacional.

EDAD.

En los tumores de intestino grueso, así como en la mayoría de las neoplasias de estirpe epitelial, la incidencia crece exponencialmente con la edad, estando incluidos más del 50% de los enfermos entre los 50-70 años, porcentaje que se eleva al 70% si el intervalo de edad se amplía hasta los 79 años (7).

En nuestro estudio la edad de presentación mostró un rango de distribución de 34-90 años, siendo la media muestral 66,83 años y la media poblacional, para una $p < 0,05$, de 66,83 + 2,24. Esta cifra está dentro del intervalo admitido por la mayoría de los autores consultados, que lo cifran entre 60-69 años (358) (359) (360) (361) (362).

La distribución por décadas demostró que la mayor frecuencia de presentación correspondía al intervalo 70-79 años, representando al 36,03% de los enfermos. Le siguieron en orden decreciente los intervalos comprendidos entre 60-69 años (22,5%) y 50-59 (20,7%).

Al considerar el histograma acumulado de frecuencias pudimos observar cómo el 71,18% de los enfermos se encontraban en el grupo > 60 años. Esta cifra contrasta ampliamente con el 1,8% que se encontró para edades < 40 años y ratifica las descripciones epidemiológicas que hacen referencia a porcentajes < 6% para este grupo de edad (359) (363) (364) (365).

Comparando las medias de edad en función del sexo y localización tumoral, no encontramos diferencias significativas para el cáncer de colon, pero sí para el de recto ($p < 0,05$), en donde el promedio de edad se sitúa en los 61,85 años para el varón frente a los 70,5 años para la mujer.

Para tratar de comprobar si los estadios tumorales más precoces estaban asociados a una edad de presentación también más precoz, realizamos un contraste por comparación de medias, aunque no encontramos resultados

significativos. Si lo fueron, en cambio, al estudiar el grado de diferenciación, en donde se observó un predominio de tumores indiferenciados en edades avanzadas. No obstante, el grupo de estudio fue pequeño, por lo que este resultado deberá ser confirmado.

La presencia de metástasis hepática sincrónica tampoco mostró una tendencia significativa en la distribución por edades.

SEXO

Al considerar la variable sexo en nuestra muestra poblacional, encontramos un discreto predominio del CCR en el sexo femenino (52,28% vs 47,72). Estos datos son comparables a la mayoría de las series publicadas (36) (359) (360) (366). Sólo FISCHBACH et al (361) dentro de los autores consultados, atribuye al sexo masculino una mayor frecuencia, que sitúa en torno al 60-65%.

Analizando la proporción de sexos según la localización del tumor primario, no encontramos diferencias significativas ni para la comparación colon vs recto-ano, ni analizando cada segmento intestinal y sexo por separado. Esta observación coincide plenamente con los resultados de UMPBLEBY et al (5) y McMICHEL et al (8) en lo concerniente al cáncer de colon, pero no con los datos obtenidos para la localización rectal, que refleja, según los autores citados, un predominio del sexo masculino.

Al estudiar la influencia del estadio tumoral en el sexo, encontramos que en el 46,15% de los varones el estadio más frecuente era el B, seguido por el C (34,61%). Los porcentajes se invirtieron al considerar la población femenina (B=37,93% ; C=43,10%); sin embargo, esta aparente tendencia, no demostró tener significación estadística.

DISCUSION

En cuanto al grado de diferenciación, tan sólo llamó la atención la mayor frecuencia de tumores indiferenciados entre las mujeres. No obstante la discreta significación estadística ($p < 0,1$) nos hace suponer la escasa consistencia de este resultado.

El estudio sexo/metástasis hepática fue superponible al obtenido al comparar este factor en la población global con cáncer colorrectal.

LOCALIZACION ANATOMICA

La historia natural del carcinoma colorrectal está vinculada indefectiblemente a dos categorías de factores: De un lado los dependientes de la localización anatómica; de otro los relacionados con las propias características histopatológicas del tumor.

La localización más frecuente de los tumores colorectales es el recto-sigma. En ello coinciden sin excepción las series examinadas (36) (358) (360) (362) (366) (388). En el estudio de HAUBRICH (73) sobre un total de 15.000 casos, la localización anatómica se ajustó a la siguiente distribución: Ciego 8,3%; colon ascendente 5,7%; ángulo hepático 2,4%; colon transversal 5,6%; ángulo esplénico 5,5%; colon descendente 11,4%; sigma 20,4% y recto 40,7%. EVANS (74) más tarde en un magno estudio interhospitalario sobre 38.261 en U.S.A. obtuvo similares porcentajes. En nuestra casuística los tumores rectales representaron el 38,73%, siguiéndole en orden de frecuencia el sigma (23,42), colon derecho e izquierdo (19,81 y 14,41 respectivamente). El menor porcentaje correspondió a colon transversal y ano, con 1,8% de frecuencia cada uno.

Este patrón de distribución, que coincide plenamente con los consultados, nos permite considerar homogénea la muestra y confrontar nuestros resultados con los de otros autores.

Al estudiar la distribución de los estadios tumorales según el segmento intestinal afectado, observamos que el comportamiento del tumor primario era independiente de su localización, aun cuando, al menos teóricamente, deberían ser diagnosticados antes los tumores más distales.

El reparto de los tumores según el grado de diferenciación en las diferentes localizaciones, nos mostró que tanto para los bien diferenciados como para los moderadamente diferenciados, el segmento anatómico más frecuentemente incriminado fue el recto, duplicando en porcentaje a los aparecidos en la segunda localización más común, el sigma.

Para conocer si la ubicación del tumor primario guardaba una relación directa con su capacidad de originar metástasis hepática (MH) realizamos un doble estudio estadístico interrelacionando ambas variables en los casos con y sin MH. En el primer caso (con MH), el tumor primario se localizó con mayor frecuencia en el recto, representando esta localización más de la mitad de los casos (54,1%). El colon sigmoide (20,8%) y el izquierdo (16,6%) fueron la segunda y tercera localización en frecuencia.

Cuando no hubo metástasis hepática, la distribución de tumores por segmento intestinal se ajustó a la distribución para el carcinoma colorrectal considerado en su conjunto.

ESTUDIO ANATOMO-PATOLOGICO

Bajo el epígrafe "cáncer colorrectal" se engloba una amplia variedad de procesos malignos cuya heterogeneidad histológica queda manifiesta por las múltiples clasificaciones que, para dilucidar su naturaleza, se han propuesto.

Dentro de los tumores primitivos, el grupo mayoritario lo constituyen los adenocarcinomas. Representan el 95% de los tumores malignos de esta localización anatómica (37), siendo histogenéticamente de estirpe epitelial y pudiendo presentarse asociados o no a poliposis concomitante (53) (54). El 5% restante lo conforma una múltiple disparidad de tipos histológicos, que por ser cuantitativamente tan escasos se convierten en eventos raros o, al menos, infrecuentes. Quedan encuadrados en esta catalogación liposarcomas, fibrosarcomas, leiomiosarcomas, carcinoma sarcomas, tumores vasculares malignos...

En nuestro estudio el reparto de tumores se correspondió con esta misma distribución, por lo que nuestros resultados hacen referencia esencialmente al adenocarcinoma colorrectal.

En todos los especímenes recogidos por intervención quirúrgica, definimos el estadiaje tumoral y el grado de diferenciación.

Estadiaje tumoral.

La clasificación del cáncer colorrectal en estadios ha sido una constante en la investigación oncológica desde que MILES, en 1908, resaltara la incidencia que tenía en el pronóstico el grado de penetración tumoral. Observó MILES que cuando el tumor sobrepasaba la pared intestinal las posibilidades de hacer una cirugía curativa eran escasas, aun cuando en apariencia la intervención quirúrgica hubiera sido un éxito. Más tarde, en 1915, RANKIN y BRO-

DERS advirtieron sobre la importancia que para la supervivencia del enfermo tenía el grado de diferenciación tumoral.

A partir de entonces se sucedieron, casi ininterrumpidamente, nuevas clasificaciones que trataban de responder a los defectos que las anteriores dejaban sin resolver. LOCHART-MUMMERY, DUKES, KIRKLIN, ASTLER-COLLER, etc, son algunos de los autores que nos han legado su óptica particular al siempre complejo problema de clasificar el cáncer colorrectal.

Ante esta ingente proliferación de clasificaciones decidimos adoptar una que por su sencillez y universalidad nos permitiera eliminar factores de confusión y distorsión y confrontar nuestros resultados con los hallazgos de otros autores.

De acuerdo con este criterio, seguimos la clasificación de DUKES en lo concerniente a las características infiltrativas del tumor primario. La presencia o ausencia de metástasis se analizó por separado para poder evaluar nuestra hipótesis de trabajo.

De un total de 110 casos analizados, 46 presentaron estadio B, lo que porcentualmente suponía el 41,81%, siendo el estadio más frecuente. Con un porcentaje ligeramente inferior (39,09%) apareció el estadio C, al que le siguieron muy distanciados los estadios D y A, que fueron diagnosticados en el 10% y 9,1% de los casos.

Estas cifras presentadas están en el rango de las admitidas por DOMERGUE (368), MOREAUX (359), MORENO (358) y contrastan con las de PUTZKI (366), que señala como estadio más frecuente el C, seguido del B.

Para el estadio A, GREAVES obtiene un 8%, coincidiendo con ello con los porcentajes encontrados por HIDALGO (370) y por nuestro grupo. McDERMOTT (371) se aleja notablemente de estos registros, encontrando un 25% para este mismo estadio.

El estadio D, que en nuestra casuística ocupa el tercer lugar en frecuencia, muestra una frecuencia de aparición del 10%.

Al analizar la frecuencia relativa de los diferentes estadios para cada grado de diferenciación tumoral, encontramos que en los tumores bien diferenciados, más de la mitad de los casos estaban encuadrados dentro del estadio B, siendo el C el segundo en frecuencia (27,6%).

Los tumores con moderado grado de diferenciación y los indiferenciados no presentaron ningún tumor en estadio A, siendo llamativo el desplazamiento de frecuencias hacia estadios tumorales más avanzados. Así, el C fue el estadio más frecuente (50%) en los casos con moderada diferenciación tumoral y el estadio D (66,7%) en los tumores indiferenciados.

Puede deducirse, además, haciendo un cambio de ejes en la representación gráfica, que en el estadio A son más frecuentes los tumores diferenciados, siendo los indiferenciados los más comunes en el estadio D.

En cuanto a la correspondencia del estadio tumoral con la aparición de metástasis hepáticas es preciso aclarar que esta relación puede establecerse si se considera el postulado establecido en nuestra hipótesis de trabajo, según el cual suscribimos la clasificación de DUKES en lo que respecta a las características infiltrativas del tumor primario. No consideramos la presencia de metástasis dentro de este sistema de clasificación, para poder evaluar la capacidad de diseminación de cada estadio por separado. Esto nos permite validar nuestra hipótesis y aportar datos acerca de la biología del tumor según su estadio anatomopatológico.

Ninguno de los tumores en estadio A se presentó con metástasis hepática inicial. Si aparecieron en el resto de estadios, siendo el C con el 58,33% el que mostró mayor frecuencia de metástasis en el momento del diagnóstico, seguido del D y el B (25% y 16,67% respectivamente).

Comparando la frecuencia absoluta de metástasis aparecidas en cada estadio con respecto al número de casos del mismo, pudimos comprobar la capacidad metastásica individual para cada estadio.

Así, de los 46 casos en estadio B tan sólo 4 (8,6%) presentaron metástasis en hígado. Esto contrastaba con el segundo estadio en frecuencia, el C, en donde, de los 43 casos iniciales, 14 mostraron metástasis hepáticas (generalmente múltiples) en el momento del diagnóstico, lo que representaba un 32,5%. En los tumores en estadio D (n=11) aparecieron 6 metástasis, lo que significaba que el 54,5% de los cánceres en este estadio, ya en su inicio iban a presentarse con diseminación tumoral en el hígado. Ningún enfermo en estadio A mostró metástasis hepática inicial.

Puede deducirse, por tanto, que a un grado más avanzado en el estadio corresponde paralelamente una mayor capacidad metastásica. Datos que vienen avalados por el alto nivel de significación estadística ($p < 0,001$) encontrado al contrastar los estadios (A+B) vs (C+D).

Diferenciación Tumoral.

Del total de casos analizados, el 67,64% correspondió a tumores diferenciados, el 28,17% a moderadamente diferenciados y tan sólo el 4,23% a los indiferenciados.

Al comparar las respectivas proporciones de los grados de diferenciación tumoral en los casos con y sin metástasis hepática, no encontramos significación estadística, por lo que ambas variables hemos de considerarlas independientes.

POLIPOS

Es un hecho ampliamente admitido que la mayoría, si no la totalidad, de los adenocarcinomas de colon se desarrollan a partir de adenomas preexistentes. Histológicamente estas lesiones muestran formas de transición adenoma-displasia-carcinoma (36) (38), siendo la degeneración maligna de un pólipo adenomatoso, más probable si se conjugan ciertos elementos: componente vellosa, tamaño superior a 2 cm, displasia epitelial severa y si son múltiples (36) (37).

Dada la importancia de los pólipos en la patogenia del cáncer colorrectal, analizamos su presencia en función de los siguientes parámetros:

La edad de presentación osciló entre 43-83, similar a la encontrada en el CCR (34-90 años), siendo también su perdonable la edad promedio (68,83 años).

Su incidencia al comienzo del estudio fue de 21,62%, porcentaje éste semejante al presentado por MOREAUX (359) que lo cifró en 26,8%. Su prevalencia al final del estudio fue del 37,83%.

Esta elevación en 11 puntos y la secuencia histológica ya referida, ponen de manifiesto la enorme importancia del seguimiento de estos casos y la validez de nuestro modelo de monitorización, que pudo diagnosticarlos precozmente cuando aún su tamaño era pequeño y su grado de diferenciación escaso, e indicar el tratamiento más oportuno (polipectomía endoscópica, o en el caso de poliposis, colectomía profiláctica).

Por sexos, la mayor frecuencia correspondió a los varones, hecho significativo si consideramos la ligera predominancia del CCR en el sexo femenino.

El lugar más frecuente donde aparecieron pólipos fue el recto (38,09%). El colon sigmoidea y el descendente fue

DISCUSION

ron las localizaciones siguientes en orden decreciente de frecuencia, correspondiéndoles un 26,19% y un 19,04% respectivamente.

Estos valores están en consonancia con las observaciones de VANER et al (125) que indican que el 75% de los pólipos están en el tramo intestinal comprendido entre ano y ángulo esplénico, localizándose sólo en el segmento recto-sigmoide más del 60%.

A la vista de los porcentajes relativos correspondientes a la frecuencia de pólipos por cada estadio tumoral parece existir un predominio en los estadios B y C (45,23% y 33,3%, respectivamente). Sin embargo esta repartición de frecuencias está en consonancia con la propia distribución de frecuencias para cada estadio en el cáncer colorrectal.

Análogamente, los porcentajes de pólipos que aparecen en función de la diferenciación tumoral, siguen un reparto proporcional a la frecuencia de cada grado de diferenciación en el carcinoma colorrectal.

El último aspecto a concretar, antes de proceder al estudio pormenorizado de los marcadores tumorales, es el relativo al ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.

Los primeros fallecimientos ocurrieron en el periodo postoperatorio -que arbitrariamente hemos considerado los 30 primeros días postcirugía.

Como el primer fallecimiento del siguiente intervalo ocurrió a los 3 meses, la posibilidad de supervivencia -desde el comienzo del estudio hasta un momento antes de fallecer este enfermo (n° 81)- es de 0,89. Este valor lo hemos obtenido del cociente entre: Enfermos expuestos al comienzo del intervalo menos fallecidos en el intervalo, dividido por el n° de expuestos al comienzo del mismo intervalo. Este valor (expresado en la penúltima columna) representa probabilidades condicionadas. Es decir, y tomando como ejemplo práctico el intervalo 5-6, que un en-

fermo habiendo llegado vivo al 5° mes, tiene una probabilidad de 0,97 de sobrevivir al mes 6°.

Las tasas de supervivencia acumulada, calculadas para cada intervalo (representadas en la última columna), se obtienen del producto de la tasa de supervivencia acumulada del intervalo anterior por la supervivencia propia del intervalo.

Obviamente estas tasas de supervivencia acumuladas decrecen a medida que avanza el estudio. Así, si a los seis meses era de 0,85, al cumplirse el primer año es ya de 0,75, a los dieciocho meses de 0,65, a los dos años está entre 0,60-0,59, a los tres años entre 0,57-0,55 y a los cinco años ha quedado reducida a 0,47. El estudio de esta tasa nos da la probabilidad que tiene un enfermo que ingresa en el estudio de llegar vivo a un intervalo dado.

Estos datos obtenidos en nuestro estudio son compatibles a los expuestos por WRIGHS (72) en su seguimiento de 407 enfermos durante 30 años. Del curso evolutivo de estos pacientes se desprende que, incluyendo la mortalidad peroperatoria que fue del 6% (10,8% en nuestra serie, incluidos los enfermos fallecidos en el período postoperatorio) un 30% curó definitivamente, y de los que fallecieron, la mayoría lo hicieron en los cinco años siguientes a la intervención quirúrgica.

Realizadas estas consideraciones preliminares y, evaluados sus resultados, estamos ya en disposición de abordar el estudio pormenorizado de los marcadores tumorales.

CEA

El Antígeno Carcinoembrionario (CEA) es el marcador tumoral por antonomasia. Inicialmente descrito por GOLD y FREEDMAN (284) (285) en 1965, gozó de una excelente reputación para el diagnóstico y seguimiento del cáncer colorrectal, pero hoy en día ha perdido especificidad, siendo considerado, por la mayoría de los autores (288) (289) (290) (296) como un marcador de valor limitado en el diagnóstico precoz.

En nuestro estudio el CEA preoperatorio del grupo cáncer colorrectal (conjunto del grupo en estudio) mostró una considerable elevación con respecto a la población control (pacientes sin patología tumoral); 97.4 ng/ml vs 2.89 ng/ml. No obstante el grado de dispersión fue muy amplio existiendo un rango de distribución desde 0,1 ng/ml hasta 1680 ng/ml. La presencia de este valor extremo justifica en parte el desplazamiento hacia arriba de la media muestral. Téngase en cuenta que en este conjunto del grupo están incluidos todos los enfermos con cáncer colorrectal (n=111), 24 de los cuales (21,62%), tienen metástasis hepática de comienzo.

Por lo tanto, la correcta ponderación de los valores elevados del CEA preoperatorio debe tomar en consideración tres factores:

- . La presencia del tumor primario.
- . La influencia que determina la existencia de metástasis hepática.
- . El desplazamiento de la media que originan los valores extremos.

El no tomar en consideración independientemente cada uno de estos factores ha llevado antaño a magnificar y sobervalorar la capacidad del CEA en el diagnóstico del cáncer colorrectal (287) (366), cuando en realidad su papel debe ser fundamentalmente orientativo de malignidad, máxime cuando la positividad del test puede verse afectada

por un amplio abanico de posibilidades patológicas neoplásicas o no (cáncer de pulmón, de mama, de próstata, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción biliar, cirrosis, pancreatitis, bronquitis, enfisema...) (302) (361).

La consideración realizada nos permite, asimismo, dar respuesta al alto nivel de significación estadística encontrado al contrastar el grupo de estudio con el grupo control, y nos pone en condiciones de abordar pormenorizadamente los factores que supuestamente lo determinan:

Influencia de la metástasis hepática.

Con el fin de evaluar la influencia de este factor en los niveles preoperatorios del CEA analizamos independientemente la población con cáncer colorrectal que había desarrollado metástasis hepática y la población que sólo presentaba tumor primario.

En el primer caso obtuvimos unos valores notablemente elevados ($\bar{x}$ = 350,52 ng/ml) con un máximo de 1680 ng/ml y un mínimo de 0,76 ng/ml que correspondió a un enfermo con hepatectomía izquierda y sometido a tratamiento con quimioterapia intraarterial.

Al comparar estas concentraciones con las correspondientes a los enfermos sin metástasis hepática, encontramos un claro descenso, cifrándose la media en $\bar{x}$ = 19,17 ng/ml. Este nivel probablemente sea aún menor, dado que en nuestra casuística se ve afectado por un valor máximo de 322,1 ng/ml correspondiente a una mujer que se incorporó al estudio con una diseminación peritoneal y antecedentes de adenocarcinoma mucinoso de ovario.

A pesar de ello el contraste de muestras dio un alto nivel de significación estadística ($p < 0,001$) lo que avala el planteamiento de nuestra hipótesis de trabajo, confirmando al CEA como un magnífico marcador para sugerir la presencia de metástasis hepática.

Factores dependientes del tumor primario

Interrelación CEA/ Estadío tumoral

Al considerar los valores del CEA preoperatorio según el estadío tumoral apreciamos como los niveles aumentaron a medida que el estadío era más avanzado, encontrando concentraciones de 4,16; 34,45; 136,90 y 281,89 ng/ml para los estadíos A, B, C y D respectivamente. Esto sugería la estrecha relación que había entre el CEA y el estadío tumoral, que venía respaldada por el resultado estadísticamente significativo ($p < 0,01$) que encontramos al realizar el contraste entre los niveles de CEA en los estadíos A y B vs C y D.

Nuestra observación, así planteada, confirma la opinión de BATES y LONGO (282) (283), MCINTIRE (288) y ARCU-SA et al (362) según la cual las concentraciones séricas del CEA guardan relación con el tamaño y extensión tumoral, siendo su valoración de utilidad en relación con el estadiaje tumoral. Sin embargo, y con el fin de discriminar el efecto individualizado que sobre el CEA tenían el tumor primario y la presencia de metástasis hepática, realizamos los mismos cálculos anteriores pero esta vez en ausencia de afectación hepática. En este caso el nivel del contraste ya no fue significativo estadísticamente, lo que apoyaba nuestra hipótesis de la estrecha relación que guarda la elevación del antígeno carcinoembrionario cuando hay metástasis y la poca especificidad que éste tiene cuando se emplea exclusivamente como diagnóstico del cáncer colorrectal.

Interrelación CEA/ Grado de diferenciación

Cuando se estima la influencia que el grado de diferenciación pueda tener en los niveles del CEA preoperatorio, llama la atención como los valores de este parámetro aumentan progresivamente según se hace el tumor más indiferenciado. En un primer análisis, la observación de este incremento podría sugerir una dependencia entre ambos factores, pero al realizar el contraste no se obtiene signi-

ficación estadística ($p < 0,1$) al comparar los grados diferenciado (D) y moderadamente diferenciado (MD) con el indiferenciado (I), [(D) + (MD) vs (I)].

Como en este estudio se había considerado la población global de cáncer colorrectal, no podíamos saber, a priori, si el aumento de CEA preoperatorio encontrado en los tumores indiferenciados era el resultado del propio tumor o de los casos con metástasis hepáticas.

Para discriminar el efecto de uno y otro aplicamos el mismo modelo de estudio anterior pero esta vez excluidos los casos con metástasis hepática. Los valores encontrados tuvieron mucho menor grado de dispersión y al realizar el contraste entre los grados (D) vs (MD) + (I) no obtuvimos significación estadística. El contraste (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por tener el grupo indiferenciado un tamaño reducido ($n=2$). Queda para ulteriores estudios verificar este contraste de hipótesis para aclarar si el grado de diferenciación puede tener alguna influencia sobre los niveles preoperatorios del CEA.

Una vez que el enfermo había sido sometido a resección potencialmente curativa y por tanto se encontraba, al menos teóricamente, libre de tumor primario, estábamos en disposición de conocer los valores de referencia para nuestra población de estudio.

Con este fin nuestro análisis debería valorar el CEA en tres condiciones.

- 1.- En el conjunto del grupo operado.
- 2.- En el enfermo con metástasis hepática previa.
- 3.- En el enfermo libre de enfermedad tumoral.

Sorprendentemente los niveles de CEA postoperatorio del conjunto del grupo se encontraban elevados con respecto a la misma población de referencia preoperatoria. Este resultado, paradójico a primera vista, pronto tendría una explicación razonable al examinar por separado las poblaciones con y sin metástasis hepática.

En efecto, si el valor de la media muestral para el conjunto del grupo era de 136,95 ng/ml, al considerar exclusivamente la población con metástasis hepática las concentraciones de CEA se disparaban hasta 465,41 ng/ml y se hacían mínimas (2,71 ng/ml) en la población libre de tumor. La comparación de ambas muestras con la prueba de MANN-WHITNEY dio un nivel de significación de $p < 0,001$.

De estos resultados pueden extraerse dos importantes consideraciones:

- Los valores medios del CEA postoperatorio tan elevados tras cirugía oncológica, son la traducción del peso específico que supone la metástasis hepática en el contexto del enfermo tumoral.
- Los valores del antígeno carcinoembrionario en los casos sin metástasis hepática pueden ser considerados como valores de referencia para la población operada.

Esta cifra está en el rango de la establecida por otros autores. Así KUUSELA (374) la fijó en 2,5 ng/ml, considerando que el 67% de los enfermos con adenocarcinoma colorrectal se encontraban por encima de este límite. FLETCHER (289) admitía como normal valores comprendidos entre 2,5 - 5 ng/ml. Otros autores, entre ellos WANERD (300) ó BATES & LONGO (282) (283) han considerado el valor 5ng/ml como punto de corte.

Debe hacerse notar que la cifra que nosotros proponemos como punto "cut-off" (2,71 ng/ml), está obtenida en la población sometida a cirugía oncológica y que no ha desarrollado metástasis hepática, por lo tanto libre de enfermedad tumoral. Su registro se realizó a los tres meses post-cirugía. Inicialmente, se tomó como nivel el ob-

tenido a los 30 días pero la experiencia nos demostró que ese tiempo era insuficiente para que el organismo depurara los niveles de CEA y los llevara a sus niveles teóricamente normales.

La cifra obtenida a los tres meses si cumplía este requisito y sería equiparable al valor normal. Esto nos permitió validarla como punto de referencia para el seguimiento ulterior del grupo muestral y obtener a partir de ella los niveles de sensibilidad (S), especificidad (E) y el resto de parámetros de efectividad de un test y, aplicarlos al diagnóstico de la enfermedad metastásica hepática.

Realizados estos cálculos obtuvimos un alto nivel de sensibilidad (85,71%) con una especificidad del 55.10 % ; la proporción de falsos negativos (PFN) fue muy reducida (14,29%) siendo la de falsos positivos (PFP) del 44.9 %.

Como lo que pretendíamos con nuestra prueba era detectar el mayor número de enfermos (metástasis hepática) nos interesaba que nuestra sensibilidad fuera alta. Naturalmente el precio era que aumentara algo la tasa de falsos positivos, pero esto inicialmente no era un handicap, ya que todos los enfermos que dieron positivo al test serían sometidos posteriormente a un estudio ecográfico y, eventualmente gammagráfico, que nos permitiría aumentar la especificidad del mismo.

Si el punto de corte lo fijábamos en $2.71 + s$, es decir en 4.60 ng/ml, perdíamos sensibilidad, que quedaba en 80.95% pero ganábamos espectacularmente en especificidad (81.63%). La contrapartida era que la PFN se elevaba a 19.04%, aunque disminuía notablemente la PFP 18.37%.

En nuestra opinión el punto 4.60 ng/ml para valores de referencia postoperatoria del CEA nos parece el más indicado ya que reúne las dos condiciones básicas de un buen test predictivo: alta sensibilidad y especificidad y escasa proporción de falsos positivos y negativos. GUPTA (375), cifra este valor en 5 ng/ml, obteniendo con ello menor sensibilidad del test.

DISCUSION

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa, realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de CEA pre y postoperatorio en los casos con y sin metástasis hepática.

Los datos obtenidos demuestran que en los enfermos con cáncer colorrectal y metástasis hepática, la resección del tumor primario no modifica los valores del CEA, es más, en nuestro ensayo la media se eleva y, además de forma estadísticamente significativo. Ello sugiere que la fuente principal del antígeno carcinoembrionario sea el hígado metastásico. No obstante el tumor primario también tiene participación en la producción de CEA, como parece deducirse al comparar las cifras pre y postoperatoria en el enfermo ressecado sin metástasis previa, en donde se produce un descenso postoperatorio con nivel de significación $p < 0,001$.

En suma y a la vista de los resultados podemos considerar que nuestras observaciones apoyan la hipótesis de que:

1.- El tumor primario no constituye una fuente importante de CEA. A nivel inmunohistoquímico se detecta una mayor presencia del antígeno en las células más indiferenciadas o con estadio tumoral más avanzado, pero los niveles son exigüos si se comparan con sus homólogos que han desarrollado metástasis hepática.

2.- La célula hepática metastásica es el origen principal de CEA. Queda por dilucidar si es ella misma la encargada de su producción o si es un fallo en su función la que mantiene elevados los niveles del antígeno producidos en otro tejido. Resolver esta cuestión aportará sin duda nuevas perspectivas al enfoque terapéutico de los tumores colorrectales.

Debemos considerar por ultimo el papel prospectivo del Antígeno carcinoembrionario en el seguimiento del enfermo operado.

En nuestra experiencia, y tras analizar a cinco años los pacientes potencialmente libres de enfermedad tumoral vs los enfermos con recidiva tumoral regional, consideramos que el desarrollo de lesiones tumorales secundarias a nivel intestinal o en cavidad abdominal, no se acompañan de incremento significativos de este marcador.

Hasta hace relativamente poco tiempo se consideraba que el aumento persistente de los valores del CEA podía ser indice de recidiva locorregional y basados en este criterio una pléyade de autores: MINTON (376) STAAB (301) MARTIN (377)...impulsaron la introducción de la laparotomía exploradora ("second-look") para detectarlas precozmente.

A pesar de haberse prodigado extensamente en sus etapas iniciales, esta actitud terapéutica tan agresiva, no ha sido aceptada unánimemente por la crítica mundial y en ello ha pesado fundamentalmente su elevado porcentaje de falsos positivos (302).

La existencia de valores de CEA permanentemente elevados estaría más acorde con la presencia de tumor residual tras exéresis incompleta como tuvimos ocasión de comprobar en las resecciones paliativas.

La monitorización del CEA donde parece mostrar su mayor interés es en la detección precoz de metástasis hepáticas (358).

En nuestro estudio detectamos niveles progresivamente aumentados de CEA hasta nueve meses antes de la evidencia morfológica de lesión metastásica, aunque lo habitual es que esta elevación fuera ostensible tan sólo seis meses antes. Esto corrobora las observaciones de BOEY (360) y BENGSTON (250) que constataron niveles elevados del antígeno hasta 7 meses antes de la aparición clínica de la metástasis.

Para expresar matemáticamente el índice de aumento y poder elaborar una curva modelo del comportamiento del marcador tumoral, analizamos las medias de los valores en contrados 3, 6 y 9 meses antes de que se manifestara la metástasis y calculamos el porcentaje que significaba con respecto a la cifra alcanzada en el momento del diagnóstico.

Los resultados obtenidos nos llevan a considerar que nueve meses antes de la presencia clínica de la metástasis hepática, el CEA alcanza un 6.99% del valor fijado como referencia, seis meses antes un 9.98% y que tres meses antes puede situarse en el 43.57%. Estos niveles, que representan concentraciones promedio, por tener un amplio rango de variación, deben ser considerados a título orientativo hasta ser confirmados por otros grupos de estudio.

El considerar este orden de elevación del marcador tumoral tiene una consecuencia práctica inmediata ya que permite anticipar a 3 ó 6 meses las medidas terapéuticas para combatir la enfermedad metastásica hepática cuando aún es incipiente o, si las cifras están en el límite, indicar un seguimiento más exhaustivo y con periodos de tiempo más cortos para detectar tempranamente el proceso tumoral.

Los resultados derivados de la aplicación de estas medidas deberán ser evaluados con ulteriores estudios prospectivos. Sin embargo, si éstos son coherentes con nuestras observaciones, quizás pueda vislumbrarse un futuro más esperanzador para los enfermos con carcinoma colorrectal.

AFP

La Alfa-feto proteína (AFP) es un marcador antigénico oncofetal, producido durante la vida intrauterina en el saco vitelino, tracto gastrointestinal y tejido hepático (283) (288) (302), aunque las células encargadas de su producción no son todavía bien conocidas (303).

Inicialmente aislada del suero fetal y denominada "Componente X" por BERGSTRAND y CZAR (304), fue posteriormente utilizada por ABELEV (305) y TATARINOV (306) como marcador de diferenciación en tejidos normales y tumorales y a partir de entonces tomada en consideración en los estudios de marcadores biológicos.

Esta proteína que alcanza unos niveles muy elevados durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, declina rápidamente sus concentraciones a lo largo del primer año de vida (283) (307), si bien queda una pequeña cantidad residual de 1-25 ng/ml en el adulto sano (283) (288) (308). En esta etapa de la vida se encuentra deprimida su síntesis (21) debido a la acción de genes inactivados; sin embargo, diversos estímulos, como la transformación neoplásica, pueden reactivarlos iniciándose de nuevo su producción (309).

Precisamente en este comportamiento se basa su uso para el diagnóstico precoz y seguimiento del hepatocarcinoma primario (358) (378). Sin embargo, su utilidad como marcador tumoral de adenocarcinoma colorrectal no ha quedado plenamente demostrada, como tampoco el valor prospectivo que pueda tener en el diagnóstico de las metástasis hepáticas, hechos éstos que han motivado su inclusión en el estudio.

En nuestra experiencia la AFP preoperatoria del grupo cáncer colorrectal (conjunto del grupo en estudio) mostró una elevación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con respecto a la población control (pacientes sin patología tumoral) (3.5 ng/ml vs 2.6 ng/ml). El grado de dispersión fue discreto existiendo un rango de distribución de

0 a 38 ng/ml. El valor máximo se registró en un enfermo con tumor en sigma en estadio C y metástasis hepática sincrónica.

Esta observación nos lleva a ponderar la participación relativa del tumor primario y la metástasis hepática en la concentración total del marcador tumoral y a dar respuesta al nivel de significación estadística encontrado al contrastar el grupo de estudio y el control:

Influencia de la Metástasis hepática.

Al objeto de evaluar las modificaciones del marcador tumoral en presencia y ausencia de metástasis hepática sincrónica, realizamos los cálculos en ambas condiciones, encontrando para el primer caso unos valores aparentemente elevados ($x = 6.27$ ng/ml) con un máximo en 38 ng/ml y un mínimo en 0. Llama la atención este valor mínimo que se registró en dos enfermos con sendos tumores en recto y sigma, ambos en estadio C y moderado grado de diferenciación.

Al comparar estas concentraciones con las correspondientes a los enfermos sin metástasis hepáticas encontramos un descenso al 30%, cifrándose la media en 2.14 ng/ml. Como este valor es superponible al del grupo control (2.6 ng/ml) podría suponerse que la elevación del AFP preoperatorio básicamente es atribuible a la metástasis hepática. Este razonamiento estaría en consonancia con el criterio ampliamente admitido de que algunas metástasis hepáticas tienen la capacidad de inducir incrementos en los niveles séricos de AFP (327). Sin embargo, al realizar el contraste no obtuvimos significación estadística, resultado que se confirmó al hacer una depuración de datos a 2.6 s, lo que suponía excluir los valores extremos que podían distorsionar la media y considerar el 99% de las observaciones.

De este hecho podemos deducir, y en ello coincidimos con la mayoría de los autores (282) (283) (379), que la AFP no posee un valor demostrado en el diagnóstico precoz del adenocarcinoma colorrectal y que sus elevaciones, en caso de metástasis hepática sincrónica, deben ser consideradas tan sólo a título meramente orientativo.

Factores dependientes del Tumor primario

Interrelación AFP/ Estadío Tumoral

El análisis de los valores de AFP preoperatorio considerado en función del estadío tumoral no mostró un incremento paralelo a medida que el estadío era más avanzado, apareciendo unas concentraciones medias de 4.57; 2.37 3.91 y 3.17 ng/ml, respectivamente para los estadíos A, B, C y D. Como era de esperar el contraste entre los estadíos precoces (A y B) versus estadíos tardíos (C y D) no arrojó significación estadística.

Para discriminar el efecto que pudieran tener en los niveles de AFP, el tumor primario y la metástasis hepática realizamos, siguiendo el modelo aplicado al CEA, los mismos cálculos pero esta vez excluidos los casos con metástasis hepática sincrónica. La comparación de muestras en este caso, expresó una significación estadística de $p < 0.05$ y mostró paradójicamente, en el grupo sin metástasis hepática, como los valores descendían a medida que el estadío era más avanzado. Esta tendencia, lejos de tener un significado clínico, no hace sino confirmar la escasa relación existente entre los niveles de AFP y el estadío tumoral.

Interrelación AFP/ Grado de diferenciación

Quando se evalúa la posible dependencia del grado de diferenciación y las concentraciones de AFP, sorprende como los valores tan sólo muestran una muy discreta elevación en los tumores indiferenciados. A pesar de esta aparente tendencia debemos concluir, que no existe significación estadística, al comparar los grados (D) vs (MD) + (I). Resultado que se repite al realizar este mismo estudio excluyendo los casos sin metástasis hepática. El contraste, entre los grados (D) + (MD) vs (I) no pudo realizarse por ser el grupo indiferenciado de tamaño reducido ($n=2$). A pesar de ello y según la orientación que toman los resultados creemos que nuestras observaciones podrán confirmarse cuando se analicen grupos de estudio más numerosos.

Una vez analizado el estudio preoperatorio debemos considerar las variaciones que experimenta el marcador tumoral cuando el enfermo ha sido sometido a intervención quirúrgica del tumor primario. En este punto podemos establecer los valores de referencia para nuestra población y discernir, en función de la misma, el efecto relativo de la intervención según exista o no metástasis hepática previa.

Llama la atención, a primera vista, como la media de las concentraciones postoperatorias de AFP se elevan con respecto a sus valores preoperatorios. Este mismo comportamiento ya lo observábamos al comparar los niveles del CEA, encontrando su explicación en el desplazamiento de los valores que ocasiona la presencia de metástasis hepática. En el caso del AFP, debemos extrapolar el razonamiento pero sólo en parte, ya que estando presentes las metástasis hepáticas el valor quintuplica al encontrado en ausencia de las mismas (14.37 ng/ml vs 2.87 ng/ml), existiendo un nivel de significación estadística de $p < 0.1$ (escasamente significativo) cuando se realiza la comparación de muestras. Es más, si se realiza una depuración de datos excluyendo los valores situados a ± 2.6 s (lo que implica analizar el 99% de las observaciones, excluyendo el 1% extremo) observamos una caída ostensible de la media que se sitúa en 3.88 ng/ml.

De esta observación pueden extraerse dos interesantes reflexiones.

- Los valores medios postoperatorios de AFP tras cirugía potencialmente curativa, no son el reflejo de la presencia de enfermedad metastásica hepática sino el resultado del efecto distorsionante de los valores extremos sobre la media.

- La cirugía del tumor primario no supone, en nuestra casuística, un descenso ostensible de los valores de AFP, por lo que podemos considerar que el adenocarcinoma colorrectal primario no induce la producción del marcador tumoral, o que al menos su participación en la misma es mínima.

Los valores de la Alfa-feto proteína registrados a los tres meses postcirugía, en los casos sin metástasis hepática pueden ser considerados valores de referencia para el seguimiento postoperatorio.

Este valor de referencia, que fijamos en 2.87 ng/ml, sitúa al 66.66% de los enfermos con metástasis hepática por encima del mismo, lo que avala los resultados obtenidos por otros autores (327), que describen incluso elevación por encima del control, hasta en el 80% de las metástasis de hígado. Al calcular los mismos parámetros de efectividad del test para el punto de corte $x + s$ ($2.87 + 3.47$ ng/ml), lo que representa un valor de 6.34 ng/ml, la sensibilidad descendió considerablemente a un 33.33% mejorando la especificidad al 80%. Esto suponía incrementar inaceptablemente la proporción de falsos negativos (PFN) a 66.66%, aunque mejoraba paralelamente la proporción de falsos positivos (PFP), que disminuía de 32% a 20%.

Como nuestro objetivo al emplear el test era detectar el mayor número de enfermos (metástasis hepáticas sin crónicas) nos interesaba que nuestra sensibilidad fuera la más alta posible. El valor que cumplía este requisito era el punto de corte 2.87 ng/ml notablemente inferior al establecido por otros autores de 15 ng/ml (282) (283) (370), pero coincidente con el valor obtenido en promedio al considerar los casos con metástasis hepática (14.37 ng/ml).

El siguiente paso en el análisis de la AFP fue valorar el efecto de la cirugía oncológica sobre el tumor primario. Para ello realizamos un contraste con muestras pareadas de los niveles de AFP pre y postoperatorio en los casos con y sin metástasis hepática (Test de WILCOXON).

Los datos recogidos demuestran que en los enfermos con cáncer colorrectal y metástasis hepática, la resección del tumor primario no determina una disminución de las concentraciones del MT, es más, incluso la media se incrementa, aunque en ningún caso la variación es estadísticamente significativa. Ello sugeriría, que la fuente de producción de la AFP, al igual que ocurría con el CEA sea

el tejido hepático. Lo que no podemos asegurar, como proponen GARCIA, BALLESTA et al (380), es si su producción se debe más al estímulo regenerativo en los hepatocitos circundantes al foco metastásico que al efecto producido por el propio tumor.

Al evaluar la modificación del MT en los casos sin metástasis hepática tampoco encontramos variaciones ostensibles.

De todo ello podemos inferir dos interesantes reflexiones:

1.- El tumor primario no puede considerarse una fuente de AFP. Sus concentraciones no guardan relación ni con el estadio tumoral ni con el grado de diferenciación tumoral.

2.- Existen metástasis hepáticas capaces de inducir elevaciones en los niveles de AFP. Sin embargo este comportamiento no es uniforme y una elevación en los mismos no puede considerarse siempre sugestiva de afectación metastásica. Sólo su correlación con otros marcadores más sensibles podría incrementar su escaso valor predictivo.

El último punto a considerar es el valor prospectivo de la monitorización de la AFP.

En nuestro estudio no encontramos modificaciones significativas del MT en los meses previos a la aparición de la metástasis hepática. Este comportamiento anodino de la AFP impide elaborar un modelo matemático capaz de comprender la variación en sus concentraciones y lo excluye como marcador biológico con valor predictivo en la biología del carcinoma colorrectal.

CA 19.9

El CA.19.9 es una glicoproteína de tipo mucina, cuyo componente proteico es rico en gangliósidos y en partículas sialil-lacto-N-fucopentosa II (328) (329). Descrito inicialmente en 1979 por HERLYN (330) y dos años más tarde por KOPROWSKY (331), el CA 19.9 se comporta como un determinante antigénico asociado a cáncer gastrointestinal, con una alta especificidad para pacientes con cáncer de páncreas.

Se ha demostrado su presencia en intestino fetal, colon, páncreas, endocérnix y vejiga (332) (333), pudiendo detectarse en la práctica totalidad de las células procedentes de carcinomas digestivos (334), en patologías no tumorales, e incluso en tejidos sanos (335) (336). Sus niveles séricos normales se encuentran comprendidos entre 0-37 U/ml. (328) (336) (358).

En nuestro estudio el CA 19.9 preoperatorio del grupo cáncer colorrectal (conjunto del grupo en estudio), mostró una elevación estadísticamente muy significativa ($p < 0.001$) con respecto al grupo control (71.39 U/ml vs 14.4 U/ml). El grado de dispersión fue muy alto, existiendo un rango de distribución de 0-1283 U/ml. Como cabía esperar y después se confirmara con el test de KOLMOGOROV-SMIRNOF, este marcador no se ajustó a una normal, por lo que su análisis se abordó con pruebas no paramétricas.

Siguiendo el modelo de estudio planteado para el resto de marcadores, evaluamos en primer lugar, el papel relativo del tumor primario y la metástasis hepática en el valor global preoperatorio del CA 19.9 y tratamos de ofrecer una explicación coherente al nivel de significación encontrado al contrastar el grupo CCR y el control.

Influencia de la metástasis hepática.

En el grupo afecto de cáncer colorrectal y metástasis hepática sincrónica, encontramos una concentración media de 225.94 U/ml con un máximo en 1283 U/ml y un mínimo en 39 U/ml. Sorprende este valor por cuanto se encontró en un enfermo con adenocarcinoma de sigma asociado a un síndrome de poliposis gastrointestinal, lo que contrasta con la opinión de AFDHAL et al. (332) que abogan por la utilidad del CA 19.9 en el seguimiento de pacientes con poliposis colónica.

Al comparar estos valores con los correspondientes a los enfermos sin metástasis hepática encontramos un descenso espectacular cifrándose la media en 27.08 U/ml. Esta reducción a la décima parte de la concentración, al ser testada con la prueba de MANN-WHITNEY, ofreció un nivel estadísticamente muy significativo ($p < 0.001$) por lo que debe admitirse que el ascenso del valor global de CA 19.9 preoperatorio debe atribuirse fundamentalmente a la presencia de las metástasis hepáticas.

Esta observación coincide con la admitida por LAMFQUIZ et al (381) para los estadios irresecables del cáncer colorrectal y con la defendida por NISHIDA (382) y ABBASCIANO (383) para los cánceres pancreático y gástrico respectivamente.

Queda por dilucidar si es el proceso tumoral en sí o la afectación funcional que sobre el hígado produce la metástasis, el responsable de una elevación tan importante. De cualquier modo no debe olvidarse que tanto las hepatopatías como la obstrucción de la vía biliar son capaces de producir por sí solas un incremento sustancial en los niveles séricos de CA 19.9 (334) (335) (336) (337) (338).

Factores dependientes del tumor primario.**Interrelación CA.19.9/ Estadío tumoral.**

Al considerar los valores del CA 19.9 preoperatorio en función del estadio tumoral, y más concretamente del grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, apreciamos un progresivo incremento a medida que el estadio tumoral era más avanzado, apareciendo unas concentraciones medias de 26.44, 66.13, 60.04 y 162.74 U/ml respectivamente para los estadios A, B, C y D. Esto hacía entre ver una vinculación directa entre el marcador y el estadio tumoral, relación que venía avalada por el resultado estadísticamente significativo ($p < 0.01$) encontrado al contrastar los estadios precoces (A, B) frente a los avanzados (C, D).

Como el grupo estudiado estaba integrado por todos los enfermos con cáncer colorrectal sin discriminar el factor metástasis hepática, era preciso efectuar el mismo análisis, pero esta vez en ausencia de afectación hepática. La comparación de muestras (tomando en consideración la suma de rangos y los tamaños muestrales) no mostró significación estadística, estando los valores por estadio, en un rango similar (26.44 - 30.57).

Esta observación, que a nuestro juicio descarta una relación entre el CA 19.9 y el estadio tumoral, no coincide a priori con los hallazgos de otros autores que describen aumentos proporcionales al tamaño y extensión del tumor (384). Esta discordancia de resultados la atribuimos a que los demás autores no desglosan dos subgrupos (con y sin metástasis hepática) por lo que sus estadios C y D incluyen además los enfermos con afectación metastásica, de tal modo que el efecto de este factor es el responsable del aumento que ellos encuentran en estadios avanzados y que obviamente coincidirían con los nuestros al homogeneizar los grupos de estudio.

Interrelación CA.19.9/ Grado de diferenciación.

El Estudio de esta variable y sus posibles implicaciones en los niveles preoperatorios de CA.19.9, nos lleva a considerar de entrada, el incremento encontrado en los tumores de grado indiferenciado. Aunque la elevación en este grupo es notable, el tamaño muestral del mismo es insuficiente para fundamentar conclusiones, y debe esperarse a su ratificación en grupos muestrales más amplios. No obstante, sirva de orientación, que el contraste efectuado entre los grupos (D) vs [(MD) + (I)] no ofreció un nivel estadísticamente significativo, resultado que se confirmó al repetir el mismo análisis en ausencia de metástasis hepática.

Efectuado este primer acercamiento al biocomportamiento preoperatorio del CA.19.9., debemos considerar a continuación sus variaciones cuando el enfermo ha sido sometido a resección oncológica.

Este estudio tiene particular importancia porque nos aproxima al conocimiento del papel específico que desempeñan independientemente el tumor primario y la metástasis hepática y nos permite vaticinar su comportamiento al analizar la monitorización temporal del marcador tumoral.

Sorprendentemente los valores del CA.19.9. postoperatorio se encuentran elevados con respecto a sus niveles de referencia preoperatoria. Este comportamiento que ya se repitió al comparar el CEA y la AFP parece tener una explicación lógica cuando se consideran por separado los enfermos en presencia y ausencia de metástasis hepática. En efecto, puede observarse, como en el primer grupo las concentraciones medias del marcador tumoral están afectadas por un factor x 20 al considerarlas frente al subgrupo de enfermos sin metástasis (310.77 U/ml vs 15.12 U/ml) La comparación se efectuó excluyendo de cada muestra los valores situados a + 3 s, por lo que la expresión del nivel de significación estadística encontrado ($p < 0.001$) tiene aún mayor validez.

De esta observación se desprenden dos consideraciones:

La primera, que los valores medios postoperatorios de CA.19.9. son el resultado de la influencia que la metástasis hepática supone en el ámbito de la enfermedad tumoral.

La segunda, que los valores del CA.19.9. en los casos sin metástasis hepática pueden ser considerados valores de referencia para la monitorización postoperatoria.

Esta cifra está en el rango de la admitida por otros autores como sugestiva de normalidad. Si inicialmente nos referíamos al valor 37 U/ml como límite de la misma, lo cierto es que niveles algo inferiores reflejan con mayor veracidad esta situación.

Si establecemos como punto de corte el valor 15.12 U/ml obtenemos una sensibilidad del 94.44% con una especificidad ciertamente baja 51.52%. Naturalmente nos interesa diagnosticar el mayor número de enfermos y por tanto que la sensibilidad sea alta. Sin embargo, si consideramos como punto cut-off el correspondiente a $x + s$ (28.2 U/ml), elevamos ostensiblemente la especificidad de la prueba, conservando un nivel de sensibilidad muy aceptable; 87.88% y 88.88% respectivamente. Este valor es intermedio entre el ya citado de 37 U/ml y el aconsejado por GUPTA (375) (20 U/ml) y LAMIQUIZ (381) (21.03 U/ml).

Para valorar el efecto de la cirugía oncológica sobre el tumor primario realizamos un contraste con muestras pareadas (Test de WILCOXON) en los casos pre y postoperatorio.

El resultado de este estudio revela que en el grupo afectado de metástasis hepática, la cirugía del cáncer colorrectal no disminuye los valores postoperatorios, es más siguen incrementándose como reflejo, sin duda, de la actividad metastásica. Esto valida nuestra hipótesis de trabajo y confirma al igual que ocurría con el CEA, que la fuente principal del marcador tumoral sea el hígado metastásico.

La comparación de las concentraciones pre y postoperatoria en los casos sin metástasis hepática si produce una discreta disminución aunque con escaso nivel de significación estadística ($p < 0.1$). La interpretación de este valor debe ser cautelosa, aunque probablemente si debe atribuirse al tumor primario un cierto papel en la producción o en su caso el mantenimiento de los niveles globales del marcador tumoral.

Como corolario a estas observaciones nos resta dar cumplida atención a la monitorización del marcador tumoral en el seguimiento del enfermo operado.

En nuestro estudio detectamos niveles progresivamente elevados al menos en los seis meses anteriores a la aparición de la metástasis hepática. En términos matemáticos el índice de aumento pudo representarse gráficamente, tras analizar la media de los valores encontrados en los 3, 6 y 9 meses previos a la manifestación clínica de la metástasis y calculando el porcentaje que representaba con respecto al nivel final alcanzado por el marcador tumoral en el momento del diagnóstico.

De los resultados recabados puede inferirse que nueve meses antes de la presencia clínica de la metástasis hepática, el CA.19.9. representa un 7.29% del valor fijado como referencia que seis meses previos supone ya un 31.7% y, que tres meses antes el nivel alcanzado se sitúa en 73.71%.

Estos valores relativos representan porcentajes promedios y deben ser considerados con un criterio amplio. Ello significa que hasta no ser confirmados por otros grupos de trabajo su validez es fundamentalmente orientativa, si bien de ella puede desprenderse una aplicación directa al campo de la terapéutica. A saber, si el marcador tumoral muestra una tendencia progresiva de ascenso, debe indicarse un estudio riguroso y acortar la periodicidad del mismo, para que ante una confirmación de la tendencia apuntada pueda proponerse sobre una base firme la puesta en marcha de las medidas terapéuticas apropiadas (quimioterapia, cirugía) para poder atajar la enfermedad metastásica cuando ésta se encuentra aún en un estadio incipiente.

F.A.

La Fosfatasa alcalina es una enzima derivada de la membrana plasmática, de función fisiológica incierta, que hidroliza ésteres sintéticos de fosfato a ph 9. Existe en el suero sanguíneo en varias formas o isoenzimas, que están codificadas por tres locus genéticos diferentes (343) (344) (345). Su procedencia es diversa, detectándose sus actividades en hueso, intestino, hígado y placenta (316) (346) (347).

En ausencia de enfermedad ósea (348) o embarazo, los valores altos de fosfatasa alcalina suelen deberse a trastorno funcional de las vías biliares, indicando su incremento una mayor síntesis de la enzima en los hepatocitos y el epitelio biliar más que una regurgitación por obstrucción (316) (346).

Los aumentos ligeros a moderados de la enzima en un factor de proporción doble o triple al considerado como normal (25-85 UI/l), suelen verse en personas con trastornos del parénquima hepático como hepatitis y cirrosis, si bien es cierto que todas las hepatopatías pueden producir alteraciones transitorias y, en particular, las enfermedades infiltrantes o metastásicas de este órgano (344) (358).

Incrementos más pronunciados de la F.A. ($\times 3$ ó $\times 10$) acontecen en la obstrucción mecánica extrahepática de las vías biliares, en la colestasis funcional intrahepática o en la cirrosis biliar primaria (343).

Pero existen también padecimientos extrahepáticos capaces de inducir aumentos de la enzima. Es el caso de ciertas osteopatías (enfermedad de Paget, osteomalacia, metástasis óseas...) o de determinados tumores productores de una fosfatasa alcalina semejante a la forma placentaria, la llamada isoenzima de Regan.

Debido a la multiplicidad de causas que pueden originar un aumento de la FA, la cuantificación de la misma tiene interés sobre todo si se determina conjuntamente

con otros enzimas (LDH, GGT...), lo que permite aclarar más fácilmente su procedencia. De tal modo que una vez excluidas las enfermedades óseas, el estasis biliar y en general todas aquellas causas capaces de producir elevaciones séricas de la enzima, su incremento puede asociar se con bastante fiabilidad a metástasis hepática (302) (350)

En nuestro estudio la FA preoperatoria del grupo cáncer colorrectal (CCR) mostró una notable elevación con respecto al grupo control (114.87 UI/l vs 82.5 UI/l). Su rango fue muy amplio (4-781 UI/l) por lo que cabía esperar, y así se confirmó con el test de KOLMOGOROV-SMIRNOV, que este marcador no se ajustara a una distribución normal.

Realizada la comparación de ambas muestras (CCR-control) se obtuvo un alto nivel de significación estadística ($p < 0.001$). Para tratar de dar explicación a este resultado analizamos las submuestras con y sin metástasis hepática y las contrastamos con el test de MANN-WHITNEY.

Influencia de la metástasis hepática.

En el grupo con metástasis hepática sincrónica, la concentración promedio (155.36 UI/l) fue significativamente mayor ($p < 0.001$) que en el grupo en el que no existían (100.68 UI/l). Llama la atención que el valor máximo se registrara precisamente en este grupo, aunque la existencia en este enfermo de quistes hidatídicos multivesiculares puede ser responsable de la elevación enzimática, como así lo reflejara la vuelta a la normalidad de las cifras a los seis meses tras haber sido extirpados el tumor colorrectal y los quistes hepáticos.

El excelente nivel de significación encontrado al realizar el contraste, aunque puede ser la traducción del estado metastásico, debe ser interpretado con cautela, ya que entre los enfermos estudiados encontramos varios casos con cirrosis macronodular, colestasis y otros trastornos funcionales hepáticos, procesos todos ellos capaces de elevar los niveles séricos de FA.

Factores dependientes del tumor primario.

Interrelación FA/ Estadío tumoral.

Cuando se consideran los valores preoperatorios del enzima según el estadío tumoral, se observa con respecto al A, un descenso en los estadíos B y D y sorprende la elevación significativa del estadío C. A pesar de ello creemos que la fosfatasa alcalina no presenta una relación directa con la extensión tumoral, aún cuando algún autor, AABO (385) y AVIRAN (386) sí la hayan encontrado.

Descartados los casos con metástasis hepática, se obtuvo una disminución notable de los niveles del estadío C, encontrándose una significación estadística de $p < 0.05$, paradójica por cuanto los valores de los estadíos A + B aparecían superiores a los de C + D.

Esta distribución tan errátil nos lleva a considerar de nuevo el protagonismo de la propia hepatopatía más que la metástasis hepática en la concentración total del marcador tumoral.

Interrelación FA/ Grado de diferenciación.

A pesar de la ligera elevación observada en los grados moderadamente diferenciado e indiferenciado, en los contrastes efectuados no encontramos significación estadística, resultado que volvió a repetirse al considerar la población en ausencia de afectación metastásica.

DISCUSION

En cuanto al comportamiento postoperatorio de la FA, obtuvimos unos resultados comparables al estudio preoperatorio. Es decir, el grupo afecto de metástasis hepática era el responsable de los niveles elevados del marcador tumoral, siendo la comparación con el grupo sin metástasis hepática altamente significativa.

Es evidente por tanto, como pueda desprenderse de ambos grupos muestrales pre y postoperatorio, que el factor metástasis hepática induce una elevación significativa en los niveles de FA, lo que no podemos dilucidar es el peso específico que supone la metástasis en el seno global de la hepatopatía, aunque, bien por efecto directo del proceso neoplásico, bien por la alteración funcional hepatobiliar que genera, el hecho es que, como sostiene STEFANINI (353), el hígado metastásico lleva emparejado un incremento paralelo de la concentración media de FA.

Para hacer el seguimiento del enfermo operado tomamos como referencia los valores hallados de FA postoperatoria en el grupo sin metástasis hepática. Este punto de corte, que establecimos en 99.25 UI/l, arrojó una sensibilidad de 76.47% para el diagnóstico de la enfermedad metastásica, con una especificidad algo más pobre (61.36%). Si fijábamos el punto de corte en $x + s$ (145.51 UI/l) obteníamos una mejora notable en la especificidad (86.36%) con una pérdida de 18 puntos en la sensibilidad.

Como el objetivo del muestreo es diagnosticar el mayor número de enfermos con afección metastásica, el punto 99.25 UI/l parece el más acertado. Sin embargo creemos que considerar un valor de referencia algo inferior a éste nos permitiría obtener un nivel de sensibilidad más aceptable, aun a costa de perder especificidad.

Para valorar el efecto de la cirugía potencialmente curativa, se realizó, siguiendo el modelo propuesto, un contraste con muestras pareadas testando el resultado con la prueba de COXSON.

Los datos obtenidos demuestran que en los enfermos con cáncer colorrectal y metástasis hepática, la exéresis quirúrgica del tumor primario no modifica significativamente los valores de F.A., lo que de nuevo corrobora el

DISCUSION

efecto que la metástasis hepática tiene en la elevación del M.T. Sin embargo este mismo estudio en el grupo sin metástasis, si ofrece significación estadística ($p < 0.01$), aunque su explicación sea contradictoria ya que no se produce una disminución, sino al contrario un aumento en las concentraciones.

Finalmente nos resta sopesar el papel de este enzima en el seguimiento del enfermo operado.

A la vista de la curva resumen puede observarse una oscilación de las concentraciones que incluso se elevan por encima del nivel de referencia alcanzado en el momento del diagnóstico.

Este comportamiento, que se traduce gráficamente en una curva de morfología en "diente de sierra", confiere al marcador tumoral un escaso valor predictivo y lo excluye del panel de marcadores con interés en el diagnóstico precoz de lesiones secundarias del carcinoma colorrectal.

LDH

La Láctico deshidrogenasa es un enzima intracelular de distribución casi ubicua en el organismo, que interviene en reacciones "re-dox" en la glicolisis anaerobia catalizando el paso reversible de ácido pirúvico a ácido láctico con intercesión del NAD^+ (283) (351).

Por análisis electroforético zonal se han podido determinar hasta cinco tipos diferentes de formas moleculares o isoenzimas que difieren entre sí en la combinación de sus subunidades estructurales. Estas subunidades, que tienen naturaleza polipeptídica y pueden ser de dos tipos A y B (también denominados M y H), se reúnen formando un tetramero de PH 134.000 D para constituir el esqueleto básico de la enzima (351).

Cada isoenzima tiene una localización preferente y está constituida por una combinación de subunidades diferentes. Así el isoenzima que predomina en el músculo esquelético posee cuatro cadenas M idénticas y se designa como M₄; el que predomina en el corazón, posee cuatro cadenas H y se designa por H₄, los otros tres isoenzimas tienen la composición M₃H, M₂H₂ y M₁H₃ (351) (352).

La LDH total y sus isoenzimas pueden modificar sus concentraciones séricas ante determinadas situaciones patológicas, consecuencia de un metabolismo acelerado. Durante el transcurso de la transformación neoplásica, las células muestran una intensificación en las rutas metabólicas, produciendo parte de su energía a partir de procesos anaeróbicos que conducen en última instancia a un incremento en la producción de LDH y sus isoenzimas (302) (358).

Sin embargo este incremento es inespecífico y no solamente se produce en el hígado metastásico, sino también en otras neoplasias, entre ellas: leucemias agudas, tumores germinales o neuroblastomas por citar algún ejemplo (283) (288); en el infarto agudo de miocardio y otras patologías no tumorales.

En nuestro estudio la LDH preoperatoria del grupo cáncer colorrectal (CCR) mostró una significativa elevación con respecto a la población control (pacientes sin patología tumoral), 188.68 U/l vs 156.3 U/l; que arrojó un nivel de sensibilidad estadístico de $p < 0.001$. Para desvelar el significado de este grado de significación analizamos las submuestras con y sin metástasis hepática y las contrastamos con test no paramétricos, dado que este marcador no se ajusta a una distribución normal.

Influencia de la metástasis hepática.

Las diferencias entre los grupos afectados por este factor fueron aún más marcadas que en el caso anterior, encontrando para el grupo con metástasis hepática un valor promedio de 257.28 U/l frente a 168.88 U/l registrado para el subgrupo sin metástasis hepática. Esta cifra, que se acerca a la encontrada en el grupo control, nos hace suponer que la presencia de afectación hepática metastásica es capaz de inducir una elevación significativa en los niveles séricos de LDH, hipótesis que está de acuerdo con la postura sostenida por BATES y LONGO (283) que admiten elevaciones hasta en el 80% de los enfermos que presentan metástasis hepática.

Factores dependientes del tumor primario.

Interrelación LDH/ Estadío tumoral.

Cuando se consideran los valores preoperatorios de LDH en función del estadio tumoral, se observa tan solo elevación del enzima en el estadio más avanzado. Sin embargo esta elevación carece de significado estadístico como se deduce de la comparación de rangos entre las muestras y del mismo análisis efectuado discriminando el factor metástasis hepática.

Interrelación LDH/ Grado de diferenciación.

Cuando se evalúa la posible dependencia entre esta variable y el enzima, sorprende tan sólo la discreta elevación que se observa en el grupo indiferenciado. A pesar de esta primera impresión hemos de concluir, y es la tónica observada en el resto de los marcadores analizados hasta el momento, que no existe significación estadística al comparar los grados (D) vs (MD) + (I). Resultado éste que se repite al realizar el mismo estudio en ausencia de metástasis hepática.

En relación al comportamiento postoperatorio, obtuvimos un descenso en el nivel de significación con respecto al mismo estudio preoperatorio. Puesto que el enfermo había sido sometido a resección oncológica podría pensarse que esta reducción era el resultado de la cirugía sobre el tumor primario y que por tanto era éste, en una parte importante, el responsable de las cifras elevadas de LDH. Sin embargo, creemos que el bajo nivel de significación ($p < 0.1$) no hace sino traducir la enorme dispersión de los datos, como puede deducirse a la vista del coeficiente de variación que en el grupo con metástasis casi triplica al encontrado en el grupo sin metástasis.

Precisamente los valores registrados en esta última muestra sirvieron de referencia para hacer el seguimiento del enfermo operado. Este punto de corte permitió obtener una sensibilidad de 70.59% con una modesta especificidad 44.19%. La trivialidad del resultado obtenido nos sugiere que el punto de corte esté excesivamente elevado, circunstancia que probablemente hay que atribuir a la inespecificidad del marcador tumoral, no solamente traducción del proceso neoplásico, sino de otros eventos patológicos que bajo un denominador común de un metabolismo acelerado, no hacen sino viciar y quitar capacidad discriminativa al marcador tumoral.

Esta hipótesis viene apoyada por los datos encontrados al realizar la comparación con las muestras pareadas pre y postoperatoria. En ninguna se obtuvo significación estadística lo que aporta datos a favor de la existencia de otros factores, además del proceso tumoral en sí, capa

DISCUSION

ces de mantener elevados los niveles de la LDH, hasta tal punto que la cirugía oncológica, no suponga efecto sustancial en el nivel global del marcador tumoral.

Para concluir con el estudio de este enzima y su posible utilidad como marcador tumoral, nos resta ponderar su papel en la monitorización del enfermo operado.

El discreto incremento que muestran los valores previo al diagnóstico de la metástasis se traduce gráficamente en una curva de pendiente poco pronunciada y por tanto con escaso valor para inferir el comportamiento del marcador tumoral. De ahí que la elevación en los niveles de LDH deba ser considerada con un significado sugerente, pero no determinante, de la presencia de metástasis hepática. En este sentido su utilidad quedaría notablemente enriquecida con la determinación conjunta de otros marcadores más específicos. Sólo así estaría justificada su inclusión en un panel de marcadores con validez pronóstica para el estudio evolutivo del cáncer colorrectal.

PHI

La Fosfo-hexosa-isomerasa en una enzima del proceso glucolítico que cataliza la reacción de isomerización de la glucosa 6-P en fructosa 6 P.

Sus niveles aumentados se manifiestan en tejidos con alta actividad metabólica (hígado, pulmón, próstata...) y en procesos tumorales (linfoma de Hodking, seminomas, metástasis hepáticas...) (353).

Se consideran normales concentraciones por debajo de 90 U/l, siendo sugestivos de afectación tumoral valores netamente superiores. Los niveles más altos deben hacer pensar en la posibilidad de lesión hepática metastásica (353) (354).

En nuestro estudio la PHI preoperatoria del grupo cáncer colorrectal mostró una cifra de 108,4 UI/l, estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$) al ser comparada con el control 80,9 UI/l. El rango de variación de los datos estuvo marcado por un máximo de 455 UI/l y un mínimo de 26 UI/l. La dispersión de los mismos, aunque no fue tan pronunciada como en otros marcadores, sí fue lo suficiente como para justificar la no distribución normal del enzima.

Siguiendo el modelo de estudio preestablecido, evaluamos en primer lugar, el papel relativo del tumor primario y la metástasis en la elevación preoperatoria del marcador y tratamos de ofrecer una explicación razonable al alto nivel de significación encontrado al establecer el contraste.

Influencia de la metástasis hepática

Dividida la muestra en dos subgrupos (con y sin metástasis hepática) realizamos la comparación de la suma de rangos para muestras independientes, tomando en consideración el tamaño muestral (Test de MANN-WHITNEY).

En el primer grupo la concentración promedio fue de 192,80 UI/l, estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$) con respecto a la del grupo sin metástasis hepática, donde los valores descendieron a 81,63 UI/l. Este valor, que está en el rango del encontrado en el grupo control, nos permite suponer, y con ello coincidimos con IGLESIAS *et al* (354), que el alto nivel de significación encontrado en el contraste CCR/control, debe atribuirse a la influencia que ejerce la presencia de afectación metastásica en el contexto del proceso tumoral, quedando en un segundo plano el papel que pueda tener el tumor colorrectal.

Factores dependiente del tumor primario

Interrelación PHI/Estadio tumoral

Al considerar los valores de la PHI preoperatoria según el estadio tumoral, apreciamos cómo los niveles aumentaban en los estadios avanzados (C y D), permaneciendo las cifras encontradas en los estadios A y B en los rangos de normalidad. Este hallazgo sugería una vinculación del nivel del PHI con el estadio, suposición que vendría respaldada por el excelente nivel de significación estadística encontrado al contrastar los estadios A y B vs C y D.

Nuestra observación así planteada apoya la opinión de BAUMANN (387), según la cual, las concentraciones serícas de PHI guardan relación con la extensión tumoral; si bien para confirmarla, era necesario discriminar el factor metástasis hepática, sopesando de este modo, individualmente, el efecto del tumor primario.

Realizados estos cálculos apreciamos la misma tendencia anterior, pero más acusada en el estadio D. El contraste, en este caso, disminuyó algo, pero seguía mostrando un buen nivel de significación estadística ($p < 0,05$), por lo que puede deducirse que este marcador es correlacionable con el estadio, aun cuando su mayor utilidad sea sólo para inferir el comportamiento del estadio más avanzado.

Interrelación PHI/ Grado de diferenciación

Cuando se estima la influencia que el grado de diferenciación pueda tener en los niveles preoperatorios, llama la atención la nula variación encontrada, tanto en el grupo con presencia de afectación metastásica, como en la del grupo con ausencia de la misma.

La dispersión de los datos fue marcada, sobre todo, en el primer grupo, y los contrastes, tanto en una como en otra muestra, no mostraron significación estadística.

Efectuado esta primera aproximación al comportamiento biológico de la PHI, consideramos a continuación el estudio postoperatorio tras cirugía oncológica.

Los valores globales medios en el grupo CCR se encontraron llamativamente elevados con respecto a sus niveles de referencia preoperatoria. Este comportamiento ya lo hemos observado al comparar otros marcadores de estudio y encuentra una explicación coherente al analizar los grupos con y sin metástasis hepática.

En efecto, el valor promedio elevado de la PHI postoperatoria es el resultado de la tracción que supone sobre la media el grupo con metástasis hepática, donde la concentración alcanza una cifra de 186,15 UI/l, marcadamente elevada si se compara con su homónimo sin metástasis hepática (82,83 UI/l).

DISCUSION

Como estos enfermos han sido tratados quirúrgicamente de su tumor colorrectal, pero continúan con su afectación hepática metastásica, hemos de suponer que es la metástasis la responsable fundamental de mantener, e incluso incrementar, las cifras del marcador tumoral.

Al ser esta enzima un paso importante en la vía glucolítica y, por tanto, imprescindible en los procesos celulares que requieren un alto consumo de energía, debemos suponer que la siembra tumoral induzca la síntesis de la misma para acometer las necesidades de un órgano, que por el proceso tumoral tiene exacerbado su metabolismo y, en concreto, su actividad glucolítica.

La muestra postoperatoria sin metástasis hepática nos permite establecer el nivel de referencia para el seguimiento del enfermo operado.

Si establecemos como punto de corte el valor 82,83 UI/l, obtenemos una sensibilidad del 80% con una especificidad del 53,85%. Esta cifra, aunque es baja, no supone ningún hándicap, ya que el objetivo del test es el diagnóstico del mayor número de verdaderos positivos, y eso lo conseguimos con una alta sensibilidad. Naturalmente el precio a pagar por ello es un incremento en la proporción de falsos positivos, pero no es óbice, dado que todos los enfermos que dieron positivo al test serían sometidos a un estudio más exhaustivo con pruebas morfológicas para depistar la afectación metastásica.

Para valorar el efecto de la cirugía oncológica, realizamos un contraste con muestras pareadas en los casos pre y postoperatorio. El resultado de este estudio pone de manifiesto que, en el grupo afectado de metástasis hepática, la cirugía del cáncer colorrectal no hace disminuir los valores postoperatorios; es más, continúan en incremento, como reflejo sin duda de la actividad metastásica. Esta observación valida nuestra hipótesis de trabajo y confirma, al igual que ocurriría con el CEA y el CA 19.9, que la fuente principal del marcador tumoral sea el hígado metastásico.

DISCUSION

La comparación de los resultados en los casos sin metástasis hepática tampoco muestra significación estadística, lo que sugiere el escaso papel que supone el tumor primitivo en la producción del enzima.

Por último analizamos el papel pronóstico del marcador en la monitorización del enfermo operado.

En los 9, 6 y 3 meses previos al diagnóstico de la metástasis hepática, los niveles del marcador tumoral se mantuvieron en una banda próxima a la normalidad, incrementándose, tan sólo y ya tardíamente, en el momento de presentarse clínicamente la metástasis.

Este marcador, por tanto, sí es capaz de reflejar el estado metastásico del hígado, pero sin avisar con la suficiente antelación de ello. Por esta razón su inclusión como marcador en el estudio del cáncer colorrectal, debe estar complementada por otros marcadores tumorales más específicos (CEA, CA 19.9), que tengan validez pronóstica y un poder predictivo al menos a 6 meses del diagnóstico de la metástasis.

GGT

La Gamma-glutamyl-transpeptidasa es un enzima del grupo de las transferasas que cataliza la cesión de grupos gamma-glutamyl de péptidos como el glutatión a otros aminoácidos aceptores (316) (351).

Se encuentra en todo el sistema hepatobiliar y fundamentalmente en los microsomas, membrana del hepatocito, fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares (356). También está presente en otros tejidos, por lo que las elevaciones de esta enzima son inespecíficas, pudiendo presentarse con afecciones pancreáticas, cardíacas, renales y pulmonares (316).

En las hepatopatías, la GGT guarda correlación con la Fosfatasa alcalina y es el indicador más sensible de enfermedad de vías biliares (316).

En individuos alcohólicos, la GGT está casi constantemente elevada, debido al aumento de la actividad enzimática microsomal, inducida por el alcohol. Desciende rápidamente hasta normalizarse en seis a ocho semanas de abstinencia y se eleva nuevamente al volver a beber. De ahí su utilidad en el seguimiento de los alcohólicos crónicos sometidos a una cura de deshabituación (357).

Aumentos importantes de esta enzima también se registran en la hepatitis alcohólica y los procesos hepáticos tumorales (357).

En nuestro estudio la GGT preoperatoria del grupo cáncer colorrectal (CCR), mostró una elevación estadísticamente muy significativa ($p < 0,001$) al compararla con el grupo control (pacientes sin patología tumoral), 62,9 U/l vs 19,7 U/l. Aunque los valores no se distribuyeron siguiendo una normal, la dispersión no fue excesiva, exhibiendo un mínimo en 5 U/l y un máximo en 334 U/l.

La significación estadística encontrada nos lleva a considerar por separado la participación relativa del tumor primario y la metástasis hepática en la concentración total del marcador tumoral.

Influencia de la metástasis hepática

En el grupo afecto de cáncer colorrectal y metástasis hepática sincrónica, encontramos una concentración media de 115,42 U/l que fue significativamente muy superior ($p < 0,001$) al ser contrastada con el grupo sin metástasis hepática, en donde apareció un nivel promedio de 40 U/l. Probablemente el valor real sea inferior al encontrado, ya que en nuestra casuística está afectado por un máximo de 192 U/l correspondiente a un enfermo con un granuloma hepático.

La amplia diferencia entre las medias de ambas muestras y el excelente nivel de significación registrado, aunque verosíblemente puede ser la traducción del proceso neoplásico, debe ser objeto de una prudente interpretación, dado que entre los enfermos estudiados existían casos de colestasis, cirrosis, colitis ulcerosa y patologías extradigestivas: enfermedades renales, cardíacas, diabetes, estilismo, ... trastornos todos ellos capaces de inducir una elevación del enzima.

Factores dependientes del tumor primario

Interrelación GGT/ Estadio tumoral

Quando se consideran los valores preoperatorios del enzima en función del estadio tumoral y, más concretamente del grado de infiltración del tumor en la pared intestinal, se observa una elevación, aunque no proporcional ni lineal, en los estadios C y D con un moderado descenso en el estadio B.

A priori esta observación pone de relieve una correlación entre la extensión del tumor y los estadios avanzados del cáncer colorrectal. Sin embargo esta deducción es comprometida, ya que, aunque viene avalada por un grado de significación estadística aceptable ($p < 0,05$), sólo se registra en el grupo con metástasis hepática. En el grupo depurado de este factor, tan sólo se observa un tímido incremento para el estadio D, que en ningún caso es estadísticamente significativa. Por tanto debe admitirse la vinculación GGT/estadio como producto de la influencia de la metástasis hepática, que obviamente está asociada a los estadios de grado más avanzado.

Interrelación GGT/Diferenciación

Esta enzima sigue la tónica marcada por el resto de marcadores estudiados. En ninguno de los dos grupos muestrales se observa una vinculación al grado de diferenciación, al menos en la comparación de tumores diferenciados vs moderadamente diferenciados e indiferenciados. Si existe una relación con los tumores muy indiferenciados, es algo que deberá demostrarse en ulteriores estudios con grupos más numerosos, ya que en nuestro caso el contraste no pudo verificarse por ser el tamaño muestral insuficiente.

En cuanto al comportamiento postoperatorio, apreciamos una notable elevación en el grupo CCR (109,69 U/l) aunque el coeficiente de variación tan elevado 122,20 le resta interés y nos permite suponer que, en parte, es debido al desplazamiento que sobre la media, producen los valores extremos (en nuestro caso un máximo de 585 U/l).

No obstante, y a la vista de la comparación de los grupos con y sin metástasis hepáticas, puede suponerse que es el grupo con afectación metastásica el responsable más directo de la elevación de los valores, aún cuando su nivel de significación ($p < 0,01$) sea inferior al de otros marcadores (CEA, CA 19.9).

DISCUSION

La respuesta parece encontrarse en la inespecificidad de esta enzima, capaz de elevarse en los trastornos hepatobiliares y además, en otros muchos procesos patológicos (316).

Para realizar el seguimiento del enfermo sometido a resección curativa, tomamos como referencia el valor obtenido en la muestra postoperatoria sin metástasis hepática. El nivel encontrado (34,68 U/l) permitió obtener una buena sensibilidad (83,33%) con una aceptable especificidad (70%). Valores éstos que se invirtieron (75% y 85% respectivamente cuando el punto de corte se fijó en $\bar{x} + s$ (65,69 U/l).

Consideramos que el primer valor de referencia es el más adecuado, por cuanto no sólo se encuentra en la banda de la normalidad, sino porque, además, registra en el resto de parámetros de efectividad del test un nivel satisfactorio.

Siguiendo esta línea nos corresponde evaluar, considerando muestras pareadas pre y postoperatorias los efectos de la cirugía oncológica. Este es el único marcador, junto al CEA, en el que aparece un nivel de significación estadística ($p < 0,05$) al comparar los enfermos con afectación hepática metastásica.

Como ya observáramos al estudiar el antígeno carcinoembrionario, las concentraciones del marcador postoperatorios son superiores a las preoperatorias. Si el tumor primario fuera el principal implicado en la producción de GGT, el resultado hubiera sido justamente el contrario y, además, la comparación pre/post en el enfermo sin metástasis hepática habría deparado una marcada diferencia con descenso de los niveles postquirúrgicos. En nuestro ensayo este contraste no mostró significación estadística.

Todo lo expuesto hasta aquí aporta datos que apoyan la hipótesis de considerar al tumor colorrectal una fuente poco importante del marcador y, por tanto, con una capacidad muy discreta para elevar sus concentraciones. En contraste, sí debe considerarse a la metástasis hepática como una causa suficiente para incrementar significativa-

DISCUSION

mente el marcador, si bien para su correcta valoración, deben descartarse previamente otras patologías capaces de promover una elevación análoga de la enzima (colestasis, cirrosis...)

Nos queda considerar, por último, el papel prospectivo de la Gamma-glutamyl-transpeptidasa en la monitorización secuencial del enfermo operado.

En nuestra experiencia, y tras analizar las metástasis sincrónicas y metacrónicas acontecidas a cinco años de seguimiento, observamos cómo 9 y 6 meses antes de la aparición clínica de la metástasis hepática, los valores de GGT se encontraban aún dentro del margen de la normalidad, y que sólo 3 meses antes era apreciable un incremento significativo con respecto a la cifra final alcanzada por el marcador en el momento del diagnóstico.

Este comportamiento recuerda el de la Fosfohexosa isomerasa (PHI), si bien la GGT es capaz de anunciar con mayor antelación (al menos con 3 meses) la aparición ulterior de la metástasis. No obstante, y dada su inespecificidad, todo aumento de esta enzima ha de ser valorado con precaución y siempre después de haber descartado otras posibles causas con capacidad para inducir su aumento. Sólo así, y confirmado éste con otros marcadores más específicos, la GGT puede formar parte de un panel de marcadores con utilidad pronóstica en el cáncer colorrectal.

Con el estudio monitorizado que se ha llevado a cabo hemos podido verificar el notable interés que determinados marcadores tumorales tienen en el seguimiento de los enfermos operados de cáncer colorrectal.

Como por la historia natural de la propia enfermedad ya estaba demostrado que la afectación metastásica más frecuente y, habitualmente más precoz, era la hepática, nuestro estudio se centró prioritariamente en este punto. También se analizó el comportamiento en el caso de lesiones secundarias pulmonares y óseas. Sin embargo los resultados preliminares demostraron que estos casos no parecen inducir una alteración sustancial de los marcadores tumorales sometidos a análisis.

Se ha prestado atención no sólo al aspecto cuantitativo de la modificación de los marcadores tumorales, sino también a describir y analizar su comportamiento dinámico correlacionándolo con la evolución de la lesión.

El modelo de trabajo que se ha propuesto, parece elevar el rendimiento diagnóstico precoz de las metástasis hepáticas. A ello ha contribuido, sin duda, que el valor de referencia que se obtiene con este modelo, es un valor homogéneo para la población tumoral sometida a una resección potencialmente curativa y por lo tanto -al menos teóricamente- libre de enfermedad tumoral. Esto ha permitido obtener una menor dispersión en las concentraciones de los marcadores tumorales y establecer en consonancia un "patrón de normalidad" para estos enfermos.

A partir de este momento y, como supusimos al plantear nuestra hipótesis de trabajo, las variaciones en el conjunto del grupo a lo largo de la enfermedad, quedaban menos expuestas a factores de confusión, reflejando con

mayor precisión la evolución de la enfermedad y la incidencia que sobre la misma podía tener una siembra tumoral hepática.

De hecho la monitorización secuencial propuesta ha mostrado que los marcadores tumorales más sensibles se elevan muy rápidamente cuando se afecta el parénquima hepático.

Esto parece validar nuestro modelo y sugiere, además, que una inflexión de la curva mostrando una elevación progresiva debe sugerir una metástasis. Ello nos obligaría a modificar la frecuencia de seguimiento -posiblemente cada mes- y de confirmarse el aumento, indicar sin más demora estudios diagnósticos por imagen, para evidenciar y localizar las lesiones y proponer, en su caso, las pautas de tratamiento más indicadas.

El objeto de este trabajo no es cuestionar las indicaciones respectivas de las resecciones hepáticas, quimio terapia intraarterial..., sino señalar que su realización en fases precoces de la enfermedad metastásica hepática puede mejorar la supervivencia, hecho al que este modelo de seguimiento creemos puede contribuir.

Este panel de marcadores tiene, además, la ventaja de que si se determinan las concentraciones por ELISA, su realización podría ser factible en centros de asistencia primaria, lo que permitiría un seguimiento más racional, mejor aceptado por el paciente y con unos costes sanitarios menores, mejorándose sensiblemente el rendimiento diagnóstico.

Quizás podría prescindirse de algunos medios de diagnóstico morfológico que demoran y complican excesivamente el seguimiento y centrarlo en la determinación periódica del panel propuesto y de otros indicadores de lesión secundaria que no han sido objeto de nuestro estudio.

DISCUSION

Creemos, que si adicionalmente puede accederse a sistemas informáticos que simplifiquen el manejo de esta información y de su tratamiento matemático y/o estadístico, esta metodología puede incorporarse a la praxis asistencial de manera sencilla permitiendo mantener bajo control a todos los enfermos con cáncer colorrectal.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

PRIMERA

Los resultados obtenidos confirman que el cáncer colorrectal es capaz de inducir una alteración global de los marcadores tumorales (MT) estudiados: CEA, CA 19.9, AFP, FA, LDH, PHI y GGT.

SEGUNDA

En ausencia de metástasis hepática las características histopatológicas del tumor primario (estadio tumoral y grado de diferenciación celular), apenas modifican las concentraciones medias de estos MT.

TERCERA

Las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal son responsables de un aumento considerable de los MT estudiados, a excepción de la Alfa-feto proteína.

CUARTA

La resección del tumor primario no es capaz de normalizar las concentraciones del MT en pacientes con metástasis hepática. Este hecho confirma el papel de la lesión hepática neoplásica en la elevación del MT.

QUINTA

Las concentraciones del MT en el enfermo reseado, sin metástasis hepática (libre de enfermedad tumoral) pueden ser consideradas como valores de referencia para el seguimiento posterior.

SEXTA

El uso combinado de los MT mejora los niveles de sensibilidad y especificidad individuales en la detección de metástasis hepáticas.

SEPTIMA

Las lesiones secundarias a nivel intestinal o en la cavidad abdominal, no se acompañan de incrementos significativos de los MT estudiados.

OCTAVA

Las curvas-resumen obtenidas con la monitorización de los MT (CEA y CA 19.9) nos permiten reconocer un aumento progresivo del marcador tumoral, previo al diagnóstico clínico de la metástasis hepática y calcular el porcentaje y la relación temporal de esta elevación.

La AFP no suministra información relevante para el seguimiento del cáncer colorrectal.

La falta de especificidad de la FA y LDH invalida su utilidad en la monitorización postoperatoria de los enfermos con tumores colorrectales.

CONCLUSIONES

NOVENA

Por todo lo expuesto, creemos que:

Un modelo de seguimiento con determinaciones periódicas cada tres meses de CEA, CA 19.9, PHI y GGT, permite incrementar el rendimiento diagnóstico y, en consecuencia, detectar lesiones hepáticas secundarias en fases iniciales de su desarrollo.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- # 1. ZIEGLER RG, DEVESA SS, FRAUMENI JF Jr: Modelos epidemiológicos del cáncer colo-rectal. En: DE VITA VT Jr, HELMAN S, ROSENBERG SA, Eds. *Advances en Oncología*, 1986. Espax JA, Barcelona 1987; 247-273.
- # 2. PARKIN DM, STJERNSWARD, MUIR CS: Estimates of the world-wide frequency of twelve major cancers. *Bull WHO*, 1984; 62: 163-182.
- # 3. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *World Health Statistics Annual*, 1988; 304-305.
- # 4. SCHOTTENFELD D, WINAWER SL: Large intestine. En SCHOTTENFELD D, FRAUMENI JF Jr. Eds. *Cancer epidemiology and prevention*. WB Saunders, Philadelphia, 1982; 703-727.
- # 5. JENSEN OM: The epidemiology of large bowel cancer. En: *Diet, nutrition and cancer: A critical evaluation*. CRC Press, B. Raton-Florida, 1986; 1: 27-45.
- # 6. UMPBLEBY HC, BRISTOL JB, RAINEY JB, WILLIAMSON RC, CHIR M: Survival of 727 patients with single carcinomas of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 803-810.

BIBLIOGRAFIA

- # 7. MARTIN MB, FRONTIER T, JARMAN W, STERCHI JM: Colon and rectal carcinoma. Forty years and 1400 cases. Ann. Surg. 1987; 53: 146-148.
- # 8. McMICHAEL AJ, POTTER JD: Do intrinsic sex differences in lower alimentary tract physiology influence the sex-specific risks of bowel cancer and other biliary and intestinal diseases? Am. J. Epidemiol. 1983; 118: 620-627.
- # 9. MECKLIN JP: Frequency of hereditary colorectal carcinoma. Gastroenterology, 1987; 93: 1.021-1.025.
- # 10. UTSONOMIYA J, IWANA T, JIRAYAMA R: Familial large bowel cancer. En: DECOSSE JJ, Ed. Large bowel cancer. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1981; 16-33.
- # 11. LYNCH HT, KIMBERLING W, ALBANO WA, et al: Hereditary nonpolypoid colorectal cancer (Lynch Syndromes I and II). Biomarker studies. Cancer 1985; 56: 939-951.
- # 12. HAENSZEL W, CORREA P: Epidemiology of large bowel En: CORREA P, HAENSZEL W, Eds. Epidemiology of cancer of the digestive tract. Martinus Nijhoff Publishers, Den Haag, 1982; 85-126.
- # 13. WYNDER FL, SHIGEMATSU T: Environmental factors of cancers of the colon and rectum. Cancer, 1967; 20: 1.520-1.561.
- # 14. JAIN M, COOK GM, DAVIS PG, GRACE MG, HOWE GR, MILLER AB: A case-control study on diet and colorectal cancer. Int. J. Cancer, 1980; 26: 757-768.

BIBLIOGRAFIA

- # 15. MANOUSOS O, DAY N, TRICHOPOULOS D, GEROVASSILIS F, TZONOU A, POLYCHRONOPOULOU A: Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. Int. J. Cancer 1983; 32: 1-5.
- # 16. BRISTOL JB, EMMET PM, HEATON RW, WILLIAMSON RCN: Br. Med. J. 1985; 291: 1467-1470.
- # 17. MACQUART-MOULIN G, RIBOLI E, CORNÉE J, CHARNAY B, BERTHEZENE P, DAY N: Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. Int. J. Cancer, 1986; 38: 183-191.
- # 18. POTTER JD, McMICHAEL AJ: Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. J. Natl. Cancer Inst, 1986; 76: 557-569.
- # 19. LA VECCHIA C, NEGRI E, DECARLI A, D'AVANZO B, GALLOTTI L, GENTILE A, FRANCESCHI S: A case-control study of diet and colo-rectal cancer in Northern Italy. Int. J. Cancer, 1988; 41: 492-498.
- # 20. TUYNS AJ, KAAKS R, HAELTERMAN M: Colorectal cancer and the consumption of foods: a case-control study in Belgium. Nutr. Cancer, 1988; 11: 189-204.
- # 21. XAVIER F, et al: Epidemiología del cancer de colon y recto. Rev. Cancer, 1989; 3(5): 211-217.
- # 22. McMICHAEL AJ, McCALL MG, HARTSHORNE J, WOODLING T: Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia: The role of dietary change. Int. J. Cancer, 1980; 25: 431-437.

BIBLIOGRAFIA

- # 23. MACQUART-MOULIN G, RIBOLI E, CORNÉE J, KAAKS R, BERTHEZENE P: Colorectal polyps and diet. A case-control study in Marseilles. *Int. J. Cancer* 1984; 40: 179-188.
- # 24. ROSE DP, BOYAR AP, WYNDER EL: International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, prostate and colon, and percapita food consumption. *Cancer*, 1986; 58: 2363-2361.
- # 25. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. COMMITTEE ON DIET, NUTRITION AND CANCER: Diet, nutrition and cancer. National Academy Press, Washington DC, 1982.
- # 26. HAENSZEL W, BERG JW, SEGI M, KURIHARA M, LOCKE FB: Large bowel cancer in Hawaiian Japanese, *J. Natl. Cancer Inst.* 1973; 51: 1.765-1779.
- # 27. BURKITT D: Fiber as a prospective agent against gastrointestinal diseases. *Am. J. Gastroenterol.* 1984; 79: 249-252.
- # 28. NAIR P, TURJAN N: Role of bile acids and neutral sterols in familial cancer syndromes of the colon. *Dis. Colon Rectum* 1983; 26:629-633.
- # 29. PHILLIPS RL: Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among Seventh-Day Adventists. *Cancer Res.* 1975; 35: 3513-3522.
- # 30. KUNE S, KUNE GA, WATSON LE: Case-control study of dietary etiologic factors: The Melbourne colorectal cancer study. *Nutr. Cancer*, 1987; 9: 21-42.

BIBLIOGRAFIA

- # 31. KABAT GC, HOWSON CP,, WYNDER EL: Beer consumption and rectal cancer. Int. J. Epidemiol. 1986; 15: 494-501.

- # 32. WU AM, PAGANINI-HILL A, ROSS RK, HENDERSON BE: Alcohol, physical activity and other risk factors for colo-rectal cancer: A prospectivel study Br. J Cancer 1987; 55: 687-694.

- # 33. GARFINKEL L: Overweight and mortality. Cancer, 1986 58: 1826-1829.

- # 34. POTTERS JD, McMICHAEL AJ: Large bowel cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors: A case-control study. J. Natl. Cancer Inst. 1983; 71: 703-709.

- # 35. KUNE S, KUNE G, WATSON L: The Melbourne colorectal study: Incidence findings by age, sex, site, migrants and religion. Int. J. Epidemiol. 1986; 15: 483-4993.

- # 36. WINAVER SJ, SHERLOCK P: Malignant neoplasms of the small and large intestine. En: SLEISENGER MH, FORD TRAN JS, Eds. Gastrointestinal Diseases. Philadelphia, Saunders, 1983; 1220-1246.

- # 37. WILLIAMS NS: The large intestine. Malingnant tumors. En: BOUCHIER IA, ALLAN RN, HODOSON H, KEIGHLEY M, Eds. Textbook of Gastroenterology. Londres, Bailliere-Tindall, 1984; 841-866.

- # 38. CORREA P, STRONG JP, REIF A, JOHNSON WD: The epidemiology of colorectal polyps. Prevalence in New Orleans and international comparison. Cancer, 1977 39: 2258-2264.

- # 39. HILL MJ, MORSON BC, BUSSEY HJR: Aetiology of adenocarcinoma sequence in large bowel. Lancet, 1978; 1: 245-247.

- # 40. JASS JR: The large intestine. En: MORSON BC, Ed. Alimentary tract. Edimburgo, Churchill Livingstone, 1987; 133-395.

- # 41. MAGALLON R, et al: Tumores malignos de colon y recto. Medicine, 1988; 5(6): 70-80.

- # 42. BLACKSTONE M: Inflammatory bowel disease. En: BLACKSTONE M, Ed. Endoscopic interpretation. Nueva York Raven Press, 1984; 464-494.

- # 43. COLLINS RH, FELDMAN M, FORDTRAN JS: Colon cancer, dysplasia and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. New Engl. J. Med. 1987; 316: 1654-1658.

- # 44. GLICKMAN R: Enfermedad inflamatoria intestinal. En: BRAUNWALD et al, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Interamericana & Mc Graw-Hill, 1988; 11ª (7ª esp) ed. 1567-1582.

- # 45. SUGARBAKER PH, MacDONALD JS, GUNDERSON LL: Cancer de colon y recto. En: DE VITA V, HELLMAN S, ROSEMBERG SA, Ed. Principios y Práctica de Oncología. Filadelfia, JB Lippincott Company, 1986; 589-672.

BIBLIOGRAFIA

- # 46. ABREU L, RUSSELL R, GARRIDO A, ESCARTIN M: Colitis Ulcerosa. Medicina, 1988; 5(5): 262-272.

- # 47. ENRIQUEZ J, DEVESA J, CAMUNAS J, MORALES J: Recurrencia locorregional del cáncer colorrectal. Rev. Esp. Enf. Digest. 1990; 78(3): 151-158.

- # 48. PHILLIPS RKS, HITTINGUER R, BLERSOVSKY L et al. Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer: The overall picture. Br. J. Surg., 1984; 71: 12-16.

- # 49. UMPLEBY HG: The development and treatment of local recurrence in colorectal cancer. En: Progress in surgery, vol 3, Churchill Livingstone. Eds, 1989.

- # 50. DEVENEY KE, WAY LW: Follow-up of patients with colorectal cancer. Am. J. Surg. 1984; 148: 711-722.

- # 51. HERFARTH C, SCHLAG P, HOHENBERGER F: Surgical strategies in locoregional recurrence of gastrointestinal carcinoma. World J. Surg. 1987; 11: 504-510.

- # 52. SCHOTTENFELD D, WINAWER SJ: Cholecystectomy and colorectal cancer. Gastroenterology, 1983; 85: 966-970.

- # 53. Libro blanco de la Oncología en España. Comisión de las Sociedades Oncológicas para la planificación oncológica en España. Edit. Jims, Barcelona, 1988; 43.

BIBLIOGRAFIA

- # 54. LYNCH H, LANSPA S, BORMAN B et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer-Lynch Syndromes I y II. Gastroenterol Clinics North Am 1988; 17 (4).

- # 55. WEBER JN, CARMICHEL DJ, BOYLSTON A et al. Kaposi's Sarcoma of the bowel presenting as apparent ulcerative colitis. Gut, 1985; 26: 295.

- # 56. LLANES F: Anatomía Patológica del Cáncer Colorrectal. Rev. Cáncer, 1989; 3 (5): 223-230.

- # 57. SYMONDS DA, VICKERI AL Jr: Mucinous carcinoma of the colon and rectum. Cancer, 1976; 37: 1891-1900.

- # 58. SASAKI O, ATKIN WS, JASS JR: Mucinous carcinoma of the rectum. Histopathology, 1987; 11: 259.

- # 59. DUKES CE, BUSSEY HJR: The spread of rectal cancer and its effects on prognosis. Br. J. Cancer, 1958; 12: 309-320.

- # 60. STERNBERG SM: Diagnostic surgical pathology. Raven Prees. New York, 1989; 1032.

- # 61. JASS JR, ATKIN WS, CUZICK J, et al: The grading of rectal cancer: Histological perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. Histopathology 1986; 10: 437-459.

- # 62. CHAPUIS PH, DEUT OF, FISHER R, et al: A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer Br. J. Surg, 1985; 72: 698-702.

BIBLIOGRAFIA

- # 63. THOMAS GDH, DIXON MF, SMEETON NC, et al: Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. J. Clin. Pathol, 1983; 36: 385-391.
- # 64. PHILLIPS RKS, HITTINGER R, BLERSOVSKY L, et al: Large bowel cancer: Surgical pathology and its relationship to survival. Br. J. Surg. 1984; 71: 604-610.
- # 65. COOPER HS, SLEMMER JR: Surgical Pathology of Carcinoma of the Colon and Rectum. Seminars in Oncology, 1991; 18 (4): 367-380.
- # 66. PIHL E, HUGHES ESR, McDERMOTT FT, et al: Carcinoma of the rectum and rectosigmoid: Cancer specific long-term survival. Cancer, 1980; 45: 2902-2907.
- # 67. PIHL E, NAIRN RC, HUGHES ESR, et al: Mucinous colo rectal carcinoma: Immunopathology and prognosis. Pathology, 1980; 12: 439-447.
- # 68. HALVORSEN TB, SEIM E: Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: A multivariate analysis. J. Clin. Pathol. 1988; 41: 1068-1072.
- # 69. BONELLO JC, STERNBERG SS, QUAN SHQ: The significance of signet cell variety of adenocarcinoma of the rectum. Dis Colon Rectum, 1980; 23: 180-183.
- # 70. VAN DER HENLE B, TAYLOR CR, TERRY R, LUKES RJ: Presentation of malignant lymphoma in the rectum. Cancer, 1982; 49: 2062.

BIBLIOGRAFIA

- # 71. YOSHIDA AA, YANO M, FIJINAGA Y et al. Argentafin carcinoid tumor of the rectum. Cancer, 1981; 48: 2103.

- # 72. WRIGHT CH J: Cancer of the colon and rectum: 30-year follow-up study. Canad. J. Surg. 1985; 28: 311-314.

- # 73. HAUBRICH WS, BERK JE: Malignant tumors of the colon and rectum. General considerations. En Gastroenterology, 1976. Philadelphia, Saunders; 3rd. ed. vol 2: 1009-1044.

- # 74. EVANS JT, VANA J, ARANOFF BL, BAKER HW, MURPHY GP: Management and survival of carcinoma of the colon: Results of a National Survey by the American College of Surgeons. Ann. Surg. 1978; 188: 716-720.

- # 75. CUNLIFFE WJ, HASSLETON PS, TWEEDLE DEF, SCHOFIELD PF: Incidence of synchronous and metachronous colorectal cancer. Br. J. Surg. 1984; 71: 941-943.

- # 76. STEINBERG SM, BARKIN JS, KAPLAN RS, STABLEIN DM: Pronostic indicators of colon tumors. Cancer 1986; 57: 1866-1870.

- # 77. BEAHR OH, HIGGINS GS, WEINSTEIN JJ: Colorectal tumors. Filadelfia, JB Lippincott Company, 1986.

- # 78. HANDLEY WS: The dissemination of rectal cancer. Brit. Med. J. 1913; 1: 584.

BIBLIOGRAFIA

- # 79. COLE P.P. The intramural spread of rectal carcinoma. Brit. Med. J. 1: 431.

- # 80. QUER EA, DAHLIN DC, MAYO CW: Retrograde intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid Surg. Gynec. Obstet. 1953; 96:24.

- # 81. GRINNELL RS: Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A pathologic study Surg. Gyn. Obst. 1948; 99: 421-430.

- # 82. WILLIAMS NS, DIXON MF, JOHNSTON D: Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients' survival. Br. J. Surg. 1983; 70: 150-154.

- # 83. POLLETT WG, NICHOLLS RJ: The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Ann. Surg. 1983; 198: 159-163.

- # 84. GOLIGHER JC, DUKES CE, BUSSEY HJR: Local recurrences after sphincter-saving excisions for carcinoma of the colon and rectum, 1951. Brit. J. Surg. 45: 270.

- # 85. POIRIER P, CUNEO B, DELAMERRE G: The Lymphatics. London: Constable, 1903; 351.

- # 86. HAYES JM: The involvement of the lymph-glands in carcinoma of the large intestine. Minn. Med, 1921; 4: 653.

BIBLIOGRAFIA

- # 87. GILCURIST RK, DAVID VC: A consideration of pathological factors influencing five-year survival in radical resection of the large bowel and rectum for carcinoma. Ann. Surgery, 1947;126: 421.
- # 88. MILES WE: The radical abdomino-perineal operation for cancer of the rectum and the pelvic colon. Brit. Med. J. 1910; 2: 941.
- # 89. MILES WE: Cancer of the rectum. London: Harrison, 1926.
- # 90. VILLAR A: Carcinoma colorrectal: Historia Natural. Clasificación por estadios. Rev. Cáncer, 1989; 3 (5): 218-222.
- # 91. BONHELM DC, PETRELLI NJ, WALSH D, MITTELMAN A: Osseous metastases from colorectal carcinoma. Am. J. Surg. 1986; 151: 457-459.
- # 92. FISHER ER, TURNBULL RB, Jr: The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. Surg. Gynec. Obstet. 1955; 100:102.
- # 93. OLSON RM, PERENCEVICH RMO, MALCOM AW, CHAFFEY JT, WILSON RE: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. Cancer 1980; 45: 2969-2974.
- # 94. SCHIESSEL R, WUNDERLICH M, HERBEST F. Local recurrence of colorectal cancer: effect of early detection and aggressive surgery. Br. J. Surg. 1986; 73: 342-344.

BIBLIOGRAFIA

95. DONEGAN WL, COSSE JJ: Pitfalls and controversies in the staging of colorectal carcinoma. In Enker WE (ed). Carcinoma of the colon and rectum. Chicago, Years Book Medical Publishers, 1978; 49-70.
96. DUKES CE: The classification of cancer of the rectum. J. Path. Bact. 1932; 35: 323-332.
97. WHITTAKER M, GOLIGHER JC: The prognosis after surgical treatment for carcinoma of the rectum. Br. J. Surg. 1976; 63: 384-388.
98. GABRIEL WB, DUKES C, BUSSEY HJR: Lymphatic spread in cancer of the rectum. Br. J. Surg. 1935; 23: 395-413.
99. NEWLAND RC, CHAPUIS PH, PHEILS MT, et al: The relationship of survival to staging and grading of colorectal cancer- A prospective study of 503 cases. Cancer, 1981; 47: 1424-1429.
00. DUKES CE: The surgical pathology of rectal cancer. J. Clin. Pathol. 1949; 2: 95-99.
01. TURNBULL RB, KYLE K, WATSON FR, et al: Cancer of the colon: The influence of the no touch isolation technique on survival rates. Ann. Surg. 1967; 166: 420-427.
02. EISENBERG B, DECOSSE JJ, HARFORD F, et al: Carcinoma of the colon and rectum. The natural history reviewed in 1704 patients. Cancer, 1982. 49:1131-1134;

BIBLIOGRAFIA

- # 103. ASTLER VB, COLLIER FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. Ann. Surg. 1954; 139: 846-852.

- # 104. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott 1988; 75-80.

- # 105. INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. TNM classification of malignant tumours. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag 1987; 47-49.

- # 106. HUTTER RVP, SOBIN LH: A universal staging system for cancer of the colon and rectum. Arch. Pathol. Lab. Med, 1986; 110: 367-368.

- # 107. SPRATT JS Jr, SPJUT HJ: Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma. Cancer, 1967 20: 1976-1985.

- # 108. STEINBERG SM, BARWICK KW, STABLEIN DM: Importance of tumor pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. Findings from the Gastrointestinal Tumor Study Group, 1986; 58: 1340-1345.

- # 109. WOLMARK N, FISHER B, WIEAND HS: The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. Ann. Surg. 1986; 203: 115-122.

- # 110. FISHER ER, SASS R, PALEKAR A, et al: Dukes' classification revisited. Cancer, 1989; 64: 2354-2360.

BIBLIOGRAFIA

- # 111. GRINNELL RS: Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastases and spread in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1966; 163: 272-280.

- # 112. JASS JR, LOVE SR, NORTHOVER JMA: A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet*, 1987; 1: 1303-1306.

- # 113. HATHANSON SD, SCHULTZ L, TILLEY B, KAMBOURIS A: Carcinoma of the colon and rectum. *American Surgeon* 1986; 52: 428-433.

- # 114. SLEMMER JR, COOPER HS: Carcinoma of the colon and rectum, in Norris HT (ed): *Pathology of the Colon, Small, Intestine, and Anus* (ed 2). New York, NY, Churchill Livingstone, 1991; 225-226.

- # 115. FIELDING LP: Clinical-Pathologic staging of large-bowel cancer. A report of the ASCRS Committee. *Dis. Colon Rectum*, 1988; 31: 204-209.

- # 116. ABASCAL M et al. Pólipos y Síndromes de Poliposis intestinal. En: *Gastroenterología básica*. Idepsa ed 1982; 2ª ed.: 254-269.

- # 117. SPALTNEHOLZ W: *Atlas de Anatomía Humana*. Ed. Labor 1978 3: 1094.

- # 118. GOLIGHER J: *Anatomía quirúrgica y fisiología del colon, recto y ano*. En: *Cirugía del Ano, Recto y Colon*. Salvat ed. 1979; 26

BIBLIOGRAFIA

- # 119. MORSON BC: The polyps-cancer sequence in the large bowel. Proc. Roy. Soc. Med. 1974; 67: 451-457.

- # 120. LAMONT JT, ISSELBACHER KJ: Enfermedades de intestino delgado y colon. En: BRAUNWALD et al, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Interamericana & Mc Graw-Hill, 1988; 11ª (7ª esp) ed. 1582-1596.

- # 121. WOLFF WL, SHINYA H, GEFFEN A, OZOKTAY S, DO RDB: Comparison of Colonoscopy and the Contrast Enema in five hundred patients with colorectal disease. Am. J. Surg. 1975; 129: 181-186.

- # 122. ALDRIGE MC, SIM AJW: Hallazgos colonoscópicos en pacientes sintomáticos sin evidencia radiográfica de neoplasia de colon. Lancet, 1986; 11 (8511): 833-834.

- # 123. RAMIREZ ARMENGOL JA, et al: Cáncer de colon: diagnóstico precoz y rentabilidad. Rev. Cáncer, 1989; 3 (5): 231-236.

- # 124. ASTE H, MARTINEZ H, BONELLI L, PUGLIESE V, PRUZZI P: Riesgo familiar en los adenomas solitarios de colon y del recto. Colo-Proctology, 1987; 3 (2): 64-66.

- # 125. VANEK VW, WHITT CL, LEWIS FG, BILLINGHAM RP: Comparison of Right Colon, left colon and rectal carcinoma. Am. Surg. 1986; 52: 504-509.

BIBLIOGRAFIA

- # 126. HOLTZMAN R, POULARD J, BAND SIMMY, LEVIN LR, FLINT GW, STRAUSS RJ, MARGOLIS IB: Repeat Colonoscopy after Endoscopic Polypectomy. Dis Colon Rectum, 1987 30: 185-188.

- # 127. OLSEN HW, LAWRENCE WA, SNOOK CW, MUTCH WM: Review of recurrent Polyps and Cancer in 500 patients with initial colonoscopy for polyps. Dis Colon Rectum, 1988; 31: 222-227.

- # 128. NEALE AV, DEMERS RV: Physician Accuracy in diagnosing Colorectal Polyps. Dis Colon Rectum, 1987 247-250.

- # 129. MUTO T, BUSSEY HJR, MORSON BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975; 36: 2251-2270.

- # 130. DAVIS GR: Neoplasms of the Stomach. En: SLEISINGER & RORDTRAN, ed. Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Filadelfia, Saunders Company 1983; 1: 578-601.

- # 131. DAY DW: The adenoma-carcinoma sequence. Scand J. Gastroenterol. 1985; 20:99-107.

- # 132. MORENA E, et al: Pólipos y síndromes de poliposis gastrointestinal. Medicina, 1988; 5 (5): 69-80.

- # 133. ABREU L, BARRIOS C, GARRIDO A: Hemorragias digestivas. En CHANTAR C y RODES J, eds. Enfermedades del aparato digestivo. Madrid, Interamericana & McGraw-Hill, 1988: 787-801.



BIBLIOGRAFIA

- # 134. EDDY DM, NUGENT FW, EDDY JF, et al: Screening for colorectal carcinoma in a high-risk population. Results of a mathematical model. Gastroenterology 1987; 682-692.

- # 135. ENKER WE, PALOYAN E, KIRSNER JB: Carcinoma of the colon in the adolescent, a report of survival and an analysis of the literature. Am. J. Surg. 1977; 133: 737-741.

- # 136. GARDNER B, DOTAN J, SHAIKH L, et al: The influence of age upon survival of adult patients with carcinoma of the colon. Surg Gyn Obst. 1981; 153: 366-368.

- # 137. ODONE V, CHANG L, CACES J, GEORGE SL, PRATT CB: The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. Cancer, 1982; 49: 1716-1720.

- # 138. BLOCK GE, ENKER WE: Survival after operation for rectal carcinoma in patients over 70 years of age. Ann. Surg. 1971; 174: 521-527.

- # 139. CALABRESE CT, ADAM YG, VOLK H: Geriatric colon cancer. Am. J. Surg. 1973; 125: 181-184.

- # 140. METTLIN C, NATARAJAN N, MITTELMAN A, SWART CR, MURPHY GP: Management and survival of adenocarcinoma of the rectum in the United States: results of a national survey by the American College of Surgeons Oncology, 1982; 39: 265-273.

BIBLIOGRAFIA

- # 141. KOCH M, McPHERSON T, EGEDAH L RD: Effect of sex and reproductive history on the survival of patients with colorectal cancer. J. Chron. Dis. 1982; 35: 69-72.

- # 142. SANFELIPPO MP, BEAHRS OH: Factors in the prognosis of adenocarcinoma of the colon and rectum. Arch. Surg. 1972; 104: 401-406.

- # 143. DEVLIN HB, PLANT JA, MORRIS D: The significance of symptoms of carcinoma of the rectum. Surg. Gyn. Obst. 1973; 137: 399-402.

- # 144. IRVIN TT: Delay in diagnosis of symptomatic colorectal cancer. Lancet, 1979; 1: 489.

- # 145. GARCIA D, et al: Cáncer colorrectal: ¿Existe relación entre el retraso diagnóstico, su grado de extensión y la supervivencia? Análisis clínico en 307 casos seguidos más de cuatro años. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest, 1989; 76 (3): 239-242.

- # 146. DE VITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA (ed): Cancer, principles and practice of oncology. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1982; 663-673.

- # 147. WILLET C, TEPPER J, COHEN A, ORLOW E, WELCH C: Obstructive and perforative colon carcinoma: patterns of failure. J. Clin. Onc. 1985; 3: 379-384.

- # 148. GLENN F, McSHERRY CK: Obstruction and perforation in colorectal cancer. Am. Surg. 1971; 173: 983-992

BIBLIOGRAFIA

- # 149. WELCH JP, DONALDSON GA: Perforative carcinoma of colon and rectum. Am. Surg. 1974; 180: 734-740.

- # 150. RAGLAND JJ, LONDE AM, SPRATT J: Correlation of the prognosis of obstructing colorectal carcinoma with clinical and pathologic variables. Ann. J. Surg. 1971; 121: 552-556.

- # 151. WELCH JP, DONALDSON G: Management of sever obstrug tion of the large bowel duo to malignant disease. Ann. J. Surg. 1974; 127: 492-499.

- # 152. ACHERMAN NB: The influences of mechanical factors on intestinal lymph flow and their relationship to operations for carcinoma of the intestine. Surg. Gyn. Obst. 1974; 138: 677-682.

- # 153. ROWE-JONES DC, AYLETT SO: Delay in treatment in carcinoma of colon and rectum. Lancet, 1965; 2: 973-976

- # 154. WOLMARK N, CRUZ I, REDMOND CK, et al: Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. Cancer, 1983; 51: 1315-1322.

- # 155. DIONNE L: The pattern of blood-borne metastasis from carcinoma of rectum. Cancer, 1965; 18: 775-781.

- # 156. STOWER MJ, HARDCASTLE JD: The results of 1.115 pa-tients with colorectal cancer treated over an 8-year period in a single hospital. Eur. J. Surg. Onc. 1985; 11: 119-123.

BIBLIOGRAFIA

- # 157. WOLMARK N, WIEAND H, ROCKETTE H et al: The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer, findings from the NSABP clinical trials. Ann. Surg. 1983; 198: 743-752.

- # 158. DWIGHT RW, HIGGINS GA, KEEHN RJ: Factors influencing survival after resection in cancer of the colon and rectum. Ann. J. Surg. 1969; 117: 512-522.

- # 159. GANTT CL: Red blood cells for cancer patients. Lancet 191; 2: 363.

- # 160. FOSTER RS, COSTANZA MC, FOSTER JC, WANNER MC, FOSTER CB: Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. Cancer, 1985; 55: 1195-1201.

- # 161. BLUMBERG N, HEAL JM, MURPHY P, AGARWAL MM, CHUANG C: Association between transfusion of whole blood and recurrence of cancer. Br Med J 1986; 293: 530-533.

- # 162. VOOGT PJ, VAN DE VELDE CJH, BRAND A, et al: Perioperative blood transfusion and cancer prognosis: different effects of blood transfusion on prognosis of colon and breast cancer patients. Cancer 1987; 59: 836-843.

- # 163. BURROWS L, TARTTER P: Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. Lancet 1982; 2: 662

BIBLIOGRAFIA

- # 164. AGARWAL M, BLUMBERG N: Colon cancer patients transfused perioperatively have an increased incidence of recurrence. Transfusion, 1983; 23: 421.
- # 165. WU HS, LITTLE AG: Perioperative blood transfusions and cancer recurrence. J. Clin. Oncol. 1988; 6: 1348-1354.
- # 166. WEIDEN PL, BEAU MA, SCHULTZ P: Perioperative blood trasfusion does not increase the risk of colorectal carcinoma. Cancer 1987; 60: 870-874.
- # 167. OTA D, ALVAREZ L, LICHTIGER B et al: Perioperative blood transfusion in patients with colon carcinoma. Transfusion, 1985; 25: 3292-3294.
- # 168. BLUMBERG N, AGARWAL MM, CHUANG C: Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. Br. Med. J. 1985; 290: 231-234.
- # 169. GRINELL RS, The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. Ann. surg. 1939; 500-533.
- # 170. RANKIN FW, BRODERS AC: Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. Surg. Gyn. Obst. 1928; 46: 660-667.
- # 171. SVENNEVIG JL, LUNDE OC, HOLTER J, BJORGSVIK D: Lymphoid infiltration ad prognosis in colorectal carcinoma. Br. J. Cancer 1984; 49: 375-377.
- # 172. PUNT CJA, VERWEIJ J: Factores pronósticos del cáncer colo-rectal. Rev. Cáncer 1989; 3 (5): 242-247.

BIBLIOGRAFIA

- # 173. MINSKY B, MIES C, RECHT A, CHAFFEY JT: Potenciall curative surgery of colon cancer: Patterns of failure and survival. J. Clin. Oncol. 1988; 6: 106-118.

- # 174. FALTERMAN KW, HILL CB, MARKEY JC KOX JW, COHN I: Cancer of the colon, rectum, and anus: A review of 2313 cases. Cancer, 1974; 34: 951.

- # 175. ANDERSON WAD: Stage classification and end results reporting for carcinoma of the colon and rectum. Cancer, 1974; 34: 909-911.

- # 176. FINLAY IG, Mc ARDLE CS: Occult hepatic metastasis in colorectal carcinoma. Br. J. Surg. 1988; 73: 732.

- # 177. GRAY BN: Surgeon accuracy in the diagnosis of liver metastasis at laparotomy. Aust. N.Z.J. Surg. 1980; 50: 524.

- # 178. FINLAY IG, MEEKD, BRUNTON F, Mc ARDLE CS: Growth pattern of hepatic metastasis in colorectal carcinoma. Br. J. Surg. 1988; 75: 641.

- # 179. BOLDRINI G, GAETANO AM, GIOVANNIN I, COSTAGNETO M, COLAGRANDE C, CATIGLIONI G: The Systematic use of operative ultrasound for detection of liver metastasis during colorectal surgery. World J. Surg. 1987; 11: 622.

- # 180. SHEN JC, LEE CS, J. SURG: DS, CHEN; PM, YANG; TY, LIN: Intraoperative hepatic ultrasonography. An indispensable procedure in resection of small hepatocellular carcinoma. Surgery, 1985; 97:97.

BIBLIOGRAFIA

- # 181. COHN I Jr, NANCE F: Colon y recto. Anatomía y Técnicas quirúrgicas. En: Sabiston. Tratado de Patología Quirúrgica. Ed. Interamericana, 11ª ed. 1980; 1550-1554.
- # 182. COHN I Jr, NANCE F: Colon y recto. Lesiones intermedias o precancerosas y lesiones malignas. En: Sabiston. Tratado de Patología Quirúrgica. Ed. Interamericana, 11ª ed. 1980; 1571-1580.
- # 183. MILES W: A method of preforming subadominoperineal excision for carcinoma of the rectum and the terminal portion of the pelvic colon. Lancet, 1908; 2: 1812.
- # 184. DOZOIS RR, PEZIM ME, GUNDERSON LL: Carcinoma del recto: tratamiento actual. Cli. Quir. Nort. 1986; 4: 841
- # 185. WILSON SM, BEAHR OH: The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum Ann. Surg. 1976; 183: 556.
- # 186. ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA J, VINCENT E, MORENO J, GEA M, ORTEGA D: Presente y futuro de la cirugía colorrectal. En: Avances en Gastroenterología. Ed. Arán, 1988; 5: 199-208.
- # 187. PICHMAYR R, COBURG AD, LAPRELT HG: Malignen tumoren des Kilon und Rektums. In: Indikation zur operation. NEBERER & SCHWEIBERER editors. Berlin. Heidelberg. New York. Springer-Verlag, 1981; 564.

BIBLIOGRAFIA

- # 188. HEBERER G, DENECKE H, PRATSEHKE E, TEICHMANN R:
Anterior and low anterior resection. *World J. Surg.*
1982; 6: 517.

- # 189. HARTMAN H: *Chirurgie du rectum*. Ed. Masson, Paris
1931.

- # 190. BABCOCK WW: Experiences with resection of the co-
lon and the elimination of colostomy. *Am. J. Surg.*
1939; 46: 186.

- # 191. BACON H: Evolution of sphincter muscle preservation
and reestablishment of continuity in the operative
treatment of rectal and sigmoidal cancer. *Surg.*
Gynecol. Obstet. 1945; 81: 113.

- # 192. BABCOCK WW: Radical single stage extirpation for
cancer of the large bowel with retained functional
anus. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1947; 85: 1.

- # 193. GOLIGHER JC, DUTHIE HL, DEDOMBAL FT, WATTS JM: Ab-
domino-anal pull-through excision for tumors of
the midthird of the rectum. A comparison with low
anterior resection., *Br. J. Surg.*, 1965; 52: 323.

- # 194. LOCALIO SA, ENG K: Abdominosacral resection. En:
Maingot: Abdominal operations. Appleton-Century
Company, Inc. Eds. New York, 1969 , 7^a ed; 2: 2292

- # 195. FRAUSE U, FÄHLMAN L, THOREN L: Abdominoperineal
excision. *World J. Surg.* 1982; 6: 549.

BIBLIOGRAFIA

- # 196. JARVINEN HJ, OVASKA J, MECKLIN JP: Improvements in the Treatment and prognosis of colorectal carcinoma Br. J. Surg. 1988; 75: 25, 27.

- # 197. ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA J, VINCENT E, FERNANDEZ-NESPRA V, MORENO J: Estado actual de la cirugía del cáncer colorrectal. Rev. Cáncer, 1989; 3 (6): 254-259.

- # 198. ENG K. LOCALIO SA: Abdominosacral resection of the rectum. Am. Chir. Gynecol. 1986; 75: 100.

- # 199. WILLIAMS NS, DUNDEY P, JOHNSTON D: The outcome following sphincter Saving resection and abdominoperineal resection for low rectal cancer. Br. J. Surg. 1985; 72: 595.

- # 200. ALLGÖBER M, DURING M, HOCHTETTER A, HUBER A: The parasacral Sphincter Splitting Approach to the Rectum. World J. Surg. 1982; 6: 539.

- # 201. PARKS AG: Per anal anastomosis. World J Surg. 1982 6: 631.

- # 202. BARNES JP: Physiological resection of the right colon. Surg. Gynecol. Obstet. 1952; 94: 723.

- # 203. WIGGERS T, et al: No-Touch isolation technique in colon cancer: A controlled prospective trial. Br. J. Surg. 1988; 75: 409.

- # 204. FIELDING LP: The portal vein and colorectal cancer Br. J. Surg. 1988; 75: 402.

BIBLIOGRAFIA

- # 205. MURPHY P, ALEXANDER P, KIRKAN N, FLEMING J, TAYLOR I: Pattern of spread of bloodborne tumor. Br. J. Surg. 1986; 73: 829-834.

- # 206. ACKERMANN NB: The technique of primary arterial ligation for cancer of the colon as suggested by venous and lymphatic antflacio. Studies. Surgery 1976; 80: 312-316.

- # 207. SPALTEHOLZ W: Intestino grueso. En Atlas de Anatomía Humana. Ed. Labor, 1978; 3: 647-654.

- # 208. SCHIRRMACHER V: Mechanisms of Metastatic Spread to Liver. In: Recent Results in Cancer Research. Springer-Verlag, 1986; 100: 23-27

- # 209. EWING J: Neoplastic diseases. 3rd edn. 1928 Saunders. Philadelphia.

- # 210. LIOTTA LA, KLEINERMAN J, SAIDEL GM: Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implanatation, Cancer Res. 1974; 34: 997-1004.

- # 211. FIDLER IJ, GERSTEN DM, HART IR: The biology of cancer invasion and metastasis. Adv. Cancer Res 1978; 28: 149-250.

- # 212. NICOLSON GL: Cell surface properties of metastatic tumor cells. In: LIOTTA LA, HART JR (eds): Tumor invasion and metastasis, Nijhoff, The Hague, 1982; 57-79.

- # 213. GIAVAZZI R, ALLESSANDRI G, SPREAFICO F, GARATTINI S, MANTOVANI A: Metastasizing capacity of tumour cells from spontaneous metastases of transplanted murine tumours. Br. J. Cancer, 1980; 42: 462-472.

- # 214. WEISS L: Random and nonrandom processes in metastasis, and metastatic inefficiency, Inv. Met. 1983; 3: 193-207.

- # 215. PAGETS S: The distribution of secondary growth in cancer of the breast. Lancet, 1889; 1: 571-573.

- # 216. HAGMAR B: Cell surface charge and metastasis formation. Acta Pathol Microbiol Scand (A) Pathol, 1972 80: 357-366.

- # 217. WEISS L: Current concepts in cancer. In: RUBIN P, ed. Pergamon, New York, 1975; 97-99.

- # 218. DINGEMANS KP, ROOS E, VAN DEN BERGH MA, VAN DE PAVERT IV: Invasion of liver tissue by tumor cells and leukocytes: comparative ultrastructure. J Natl Cancer Inst. 1978; 60: 583-598.

- # 219. SCHIRRMACHER V, CHEINGSONG-POPOV R, ARNHEITER H: Hepatocyte-tumor cell interaction in vitro. I Conditions for rosette formation and inhibition by anti H-2 antibody. J. Exp. Med. 1980; 151: 984-989

- # 220. CHEINGSONG-POPOV R, ROBINSON P, ALTEVOGT P, SCHIRRMACHER V: A mouse hepatocyte carbohydrate-specific receptor and its interaction with liver-metastasizing tumor cells. Int. J. Cancer, 1983; 32: 359-366.

BIBLIOGRAFIA

- # 221. SHEARMAN PJ, GALLATIN WM, LONGENECKER B: Detection of a cell-surface antigen correlated with organ-specific metastasis. *Nature*, 1980; 286: 267-269.

- # 222. ROOS E, TULP A, MIDDELKOOP OP, VAN DE PAVERT IV: Interactions between lymphoid tumor cells and isolated liver endothelial cells. *J.Natl Cancer Inst.* 1984; 72: 1173-1180.

- # 223. NOVOGRODSKY A, ASHWELL G: Lymphocyte mitogenesis induced by a mammalian liver protein that specifically binds desialylated aglycoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977; 74: 676-678.

- # 224. BURKART V, MALTER M, SÜSS R, FRIEDRICH EA: Liver as a tumor cell killing organ. *Immun. Commun.* 1984 13: 77-81.

- # 225. BENGMARK S, KAFSTRÖM L: The natural history of primary and secondary malignant tumours of the liver. 1. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*, 1969; 23: 198-202.

- # 226. SWINTON NW, LEGG MA, LEWIS FG: Metastasis of cancer of the rectum and sigmoid flexure. *Dis. Colon Rectum*, 1964; 7: 273-277.

- # 227. PESTANA C, REITEMEIER RJ, MOERTEL CG, JUDD ES, DOCKERTY MB: The natural history of carcinoma of the colon and rectum. *Am. J. Surg.* 1964; 108: 826-829.

BIBLIOGRAFIA

- # 228. TURNBULL RB: Cancer of the colon: 5-10 year survival rates following resection utilizing the isolation technique. Ann. R. Coll. Surg. Engl 1970; 46: 243-250.

- # 229. WIGGERS T, ARENDS J, JEEKEL J, et al: The No-Touch isolation technique in colon cancer. A prospective controlled trial. J. Exp. Clin. Cancer. Res. 1983; 2: 37.

- # 230. DWIGHT RW, HUMPHREY WE, HIGGINS GA, KEEHN RJ: FUDR as an adjuvant to surgery in cancer of the large bowel. J. Surg. Oncol. 1973; 5: 243-249.

- # 231. HIGGINS GA, AMADEO JH, McELHINNEY J, Mc CAUGHAN JJ, KEEHN RJ: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-fluorouracil and methyl-CCNU following resection for carcinoma of the large bowel Cancer, 1984; 53: 1-8.

- # 232. LAWRENCE W, TERZ J, HORSLEY S, DONALDSON M, LOVETT WL, BROWN PW, RUFFNER BW, REGELSON W: Chemotherapy as an adjuvant to surgery for colorectal cancer. Ann. Surg. 1975; 616-623.

- # 233. GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP: Adjuvant therapy of colon cancer-results of a prospectively randomized trial. 1984; N. Engl. J. Med 310: 737-743.

- # 234. DE VITA VT: The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. The James Ewing Lecture. Cancer, 1983; 51: 1209-1220.

BIBLIOGRAFIA

- # 235. SCHABEL FM: Concepts for systemic treatment of micrometastases. Cancer, 1975; 35: 15-24.

- # 236. MORALES F, BELL M McDONALD GD, COLE WH: The prophylactic treatment of cancer at the time of operation. Ann. Surg. 1957; 146: 588-595.

- # 237. TAYLOR I, ROWLING JT, WEST C: Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. Br. J. Surg 1979; 66: 833-837.

- # 238. METZGER U, AEBERHARD P, EGELI R, HARDER F, LARGIA DER F, MULLER W, PETTAVEL J, WEBER W, CAVALLI F: Adjuvante portale Leberperfusion beim kolorektalen karzinom. Helv. Chir. Acta, 1982; 49: 175-178.

- # 239. PETTAVEL J, MORGENTHALER F: Natural history of cancer metastatic to the liver and protracted arterial infusions. 5th International Congress of Chemotherapy, Vienna (abstract), 1967.

- # 240. PETTAVEL J, LEYVRAZ S, DOUGLAS P: The necessity for staging liver metastases and standardizing treatment response criteria. The case of secondaries of colorectal origin. In: Van de Velde CJH, Sugarbaker PHY (eds). Liver metastasis. Basic aspects, detection and management. Nijhoff, Boston; 1984; 154-168.

- # 241. GENNARI L, DOCI R, BOZZETTI F, VERONESI U: Proposal for a clinical classification of liver metastases. Tumori. 1982; 58: 443-449.

BIBLIOGRAFIA

- # 242. GENNARI L, et al: Proposal for staging liver metastases. In: Recent Results in Cancer Research. Springer-Verlag, 1986; 100: 80-84.
- # 243. CADY B, OBERFIELD RA: Regional infusion chemotherapy of hepatic metastases from carcinoma of the colon. Am. J. Surg. 1974; 127: 220-227.
- # 244. ALMERSJÖ O, BENGMARK S, HAFSTRÖM L: Liver metastases found by follow-up of patients operated on for colorectal cancer. Cancer. 1976; 37: 1454-1457.
- # 245. FORTNER JG, SILVA JS, COX EB, GOLBY RB, GALLOWITZ H, McLEAN B: Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer. II. Treatment by intrahepatic chemotherapy. Ann. Surg. 1984; 199: 317-324.
- # 246. BENGMARK S, ROSENGREN K: Angiographic study of the liver after ligation of the hepatic artery in man. Am. J. Surg. 1974; 119: 620-624.
- # 247. PETRELLI N, BONNHEIM DC, HERRERA LO, MITTELMAN A: A proposed classification system for liver metastasis from colorectal carcinoma. Dis. Colon. Rectum. 1984; 27: 249-252.
- # 248. WANEBO H: A staging system for liver metastases from colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1984; Abstract n° C-560.

BIBLIOGRAFIA

- # 249. VAN DE VELDE CJH, VEENHOF CH, SUGARBAKER PH: Methodology in the clinical study of hepatic metastases In: Van de Velde CJH, Sugarbaker PH (eds) Liver metastasis, basic aspects, detection and management. Nijhoff, Boston, 1984; 358-373.

- # 250. BENGTTSSON G, CARLSON G, HAFSTRÖM L, JONSSON PE: Natural history of patients with untreated liver metastases. Am. Surg. 1981; 141: 586-589.

- # 251. DAHL EP, FREDLUND PE, BENGMARK S: Transient hepatic dearterialization followed by regional intra-arterial 5-fluorouracil infusion as treatment for liver tumors. Ann. Surg. 1981; 193: 82-88.

- # 252. STEHLIN JS Jr, HAFSTRÖM L, GREEFF PJ: Experience with infusion and resection in cancer of the liver Surg. Gynecol. Obstet. 1974; 138: 855-863.

- # 253. WOOD CB, GILLIS CR, BLUMGART LH: A retrospective study on the natural history of patients with liver metastasis from colorectal cancer. Clin Oncol. 1976; 2: 285-288.

- # 254. EL-DOMEIRI AA, MOJAB K: Intermittent occlusion of the hepatic artery and infusion chemotherapy for carcinoma of the liver. Am. J. Surg. 1978; 135: 771-775.

- # 255. GRACE TB, SHINGLETON WW, JUBERT AV, ELIAS E, AUST JB, POSS E: Results of a prospective randomized study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil vs intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. Front. Gastrointest. Res. 1979; 5: 116-129.

- # 256. FORTNER JG, MacLEAN BJ, KIM DK, HOWLAND WS, TURN-BULL AD, GOLDINER P, CARLON G, BEATTLE EJ: The seventies evolution in liver surgery for cancer. *Cancer*. 1981; 47: 2162-2166.
- # 257. FORTNER JG, SILVA JG, GOLBY RB, COX EB, McLEAN BJ: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. *Ann. Surg.* 1984; 199: 306-316.
- # 258. VAN DE VELDE CJH: The Staging of Hepatic Metastases Arising from Colorectal Cancer. In: *Recent Results in Cancer Research*. Springer-Verlag, 1986; 100: 85-90.
- # 259. RUIBAL A: Estado actual de los marcadores tumorales. *Oncología*, 1990; 13: 31-51.
- # 260. ANDERSON M, SPANDIDOS D: Oncogenes and oncosuppressor genes. Their involvement in cancer. *J. Pathol.* 1989; 157: 1-10.
- # 261. TAVASSOLI M, QUIRKE P, FARSANEH F, LOCK N, MAYNE L, KIRKHAM N: C-erbB2 / c-erbA coamplification indicative of lymph node metastasis, and c-myc amplification of high tumor grade in human breast carcinoma. *Br. J. Cancer*, 1989; 60: 505-510.
- # 262. KLEIN C: Oncogenes and tumor suppressor genes. *Reviews in Oncology*, 1988; 27: 427-437.
- # 263. FREEMAN CS, KIMES BV, MARTIN MR, MARKS Ch: An overview of tumor biology. *Cancer Investigation*, 1989; 7: 247-265.

BIBLIOGRAFIA

- # 264. CAMERON RG: Identification of the putative first cellular step of chemical hepatocarcinogenesis *Cancer Letters*, 1989; 47:163-167

- # 265. SANO T, REMVICOS Y, SALMON R: Cytometrie en flux. Application a l'etude du contenu cellulaire en ADN des tumeurs colorectales. *Gastroenterol Clin Biol*. 1988; 12: 629-636.

- # 266. DARZYNKIEWIK Z: Cellular RNA content, a feature correlated with cell kinetics and tumor prognosis. *Leukemia*, 1988; 2: 777-787.

- # 267. BLOEMENDAL H, PIEPER FR. Intermediate filaments: Known structure, unknown function *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1007: 245-253.

- # 268. HAKOMORI S, KANNAGI R: Glycosphingolipids as tumor associated and differentiation markers. *J. Natl. Cancer Inst*, 1983; 71: 231-251

- # 269. LISANTI MP, DARNEL JC, CHAN BL, RODRIGUEZ-BOURLAN E, SALTIEL AR. The distribution of glycosylphosphatidylinositol anchored proteins is differentially regulated by serum and insulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1989; 164: 824-832.

- # 270. SACK TL, GUM JR, LOW MG, KIM YS. Release of carcinoembryonic antigen from human colon cancer cells by phosphatidylinositol-specific phospholipase. *C. J. Clin Invest* 1988; 82: 586-593.

BIBLIOGRAFIA

- # 271. ROSENMAN SJ, FENDERSON BA, HAKAMORI SI. Murine em bryonal carcinoma cell surface sialyl Le^x is present on a novel glycoprotein and on high molecular weight lactoraminoglycan. *Exp Cell Res.* 1989; 180: 326-340

- # 272. KORNBLITH AR, GUTMAN A. Molecular biology of the extracellular matrix proteins. *Biol Rev.* 1988; 63: 465-507.

- # 273. ROCHEFORT H, et al. Structure, function, regulation and clinical significance of the 52 k-procathepsina D secreted by human breast cancer cells. *Biochimie*, 1988; 70: 943-949.

- # 274. TANDON AK, CLARK GM, CHAMNES GC, CHIRGWIN JM, Mc GUIRE WL: Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990, 322: 297-302.

- # 275. PEREYRA-ALFONSO S, BAL DE KIER JOFFE E: Enhancement of urokinase-type plasminogen activator activity during the growth of a murine mammary adenocarcinoma. *Int. J. Cancer*, 1989; 43: 356-357.

- # 276. HOMMA Y, TADENAWA T, EMORI Y, SORIMACHI H, SUSUKI K: Tissue and cell type specific expression of mRNAs for four types of inositolphospholipid-specific phospholipase C. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1989; 164: 406-412.

- # 277. GESCHER A, DALE IL. Proteinkinase C - a novel target for rational anticancer drug design? *Anticancer Drug Design*, 1989; 4: 93-105.

BIBLIOGRAFIA

- # 278. FREISSMUTH M, CASEY PJ, GILMAN AG: G Proteins control diverse pathways of transmembrane signaling. *BASEB J.* 1989; 3: 2125-2131.

- # 279. CHO CHUNG VS, CLAIR T, TAGLIAFERRI P, et al: Site selective cyclic AMP analogs as new biological tools in growth control, differentiation and proto-oncogene regulation. *Cancer Invest.* 1989; 7: 161-171.

- # 280. GRIMAUX M, ROMAIN S, REMVIKO Y, MARTIN P, MAGDELE-NAT H: Prognosis value of epidermal growth factor receptor in node positive breast cancer. *Breast Cancer*, 1989; 14: 77-90.

- # 281. SMITH K, FENNELLI JA, NEAL DE, HALL RR, HARRIS AL: Characterization and quantitation of the epidermal growth factor receptor in invasive and superficial bladder tumors.

- # 282. BATES SE, LONGO DL: Tumor markers: value and limitations in the management of cancer patients. *Cancer Treat. Rev.* 1985; 12: 163-207.

- # 283. BATES SE, LONGO DL: Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Seminairs of Oncology*, 1987; 14: 102-138.

- # 284. GOLD P, FREEDMAN S: Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 1965; 121: 439-462.

BIBLIOGRAFIA

- # 285. GOLD P, FREEDMAN SO: Specific carcinoembryonic antigen of the human digestive system. J. Exp. Med. 1965; 122: 467-481.
- # 286. THOMPSON DMP, KRUPEY J, FREEDMAN SO, GOLD P: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Nat. Acad. Sci. Usa, 1969; 64: 161-170.
- # 287. SCULIER JP, BODY JJ, JACOBOWITZ D, FRUHLING J: Value of CEA determination in biological fluids and tissues. Eur J Cancer Clin. Oncol. 1987; 23: 1091-1093.
- # 288. MCINTIRE KR: Tumor markers en DEVITA T, HELLMAN S, ROSEMBERG ST: Cancer: Principles and Practice of Oncology, pp: 375-388, 2nd Edition. Ed. J.B Lippincott Company. Philadelphia, 1985.
- # 289. FLETCHER RH: Carcinoembryonic antigen. Ann. Intern Med. 1986; 104: 66-73.
- # 290. RUIBAL A: El antígeno carcinoembrionario. Consideraciones actuales. Med. Clin. 1987; 88: 541-545.
- # 291. BALLESTA M, MOLINA R. Antígeno Carcinoembrionario. LAB 2000. Laboratorio y Cáncer, 1986; 5: 47-51.
- # 292. MARTIN EW, KIBBEY WE, DIVECCHIA L et al: Carcinoembryonic antigen. Clinical and hisorial aspects. Cancer, 1976; 37: 62-81.

BIBLIOGRAFIA

- . LURIE BB, LOWESTEIN MS, ZAMCHACK N: Elevated carcinoembryonic antigen levels and biliary tract obstruction. *Jama*, 1975; 233: 326-330.

- . SUGARBAKER PH, REED N, SUGARBAKER EV: Tumor markers. En: DE VITA VT Jr., HELLMAN S, ROSENBERG SA: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1982; 246-254.

- . KOMODDA T et al :Ontogenic and phylogenetic studies of intestinal, hepatic and placental alkaline phosphatases. *Gastroenterology*, 1988; 91: 277-286.

- . ALCOBENDAS F, ROCA M, VARIAS MJ, SAENZ A: Antígeno carcinoembrionario (CEA) en el cáncer de colon y recto. Utilidad y limitaciones de la valoración periódica. *Rev. Quir. Esp.* 1983; 10: 237-242.

- . SHIMIZU N, WAKATSUKI T, MURAKAMI A, YOSHIOKA H, HAMAZOE R, KANAYAMA H, MAETA M, KOGA S: Carcinoembryonic antigen in gastric cancer patients. *Oncology*, 1987; 44: 240-244.

- 1. WANGESTEN O, LEWIS F, TONGEN LA: The "second-look" in cancer surgery. *Lancet*, 1951; 1: 303-307.

- 2. WANEBO HJ, RAO B, PINSKY CM: Preoperative carcinoembryonic antigen levels as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 448-451.

- 3. WANEBO HJ: Are carcinoembryonic antigen levels of value in the curative management of colorectal cancer? *Surgery*, 1981; 89: 290-295.

BIBLIOGRAFIA

- # 301. STAAB HK, ANDERER FA, STUMPI E, HORNUNG A, FISCHER R, KLEININGER G: Eighty-four potential second-look operations based on sequential carcinoembryonic antigen determinations and clinical investigations in patients with recurrent gastrointestinal cancer. Am. J. Surgery, 1985; 149: 198-204.

- # 302. ALPERT E, FELLER ER: Alfa-Fetoprotein (AFP) in benign liver disease. Gastroenterology, 1978; 74: 856-858.

- # 303. BREBOROWICZ H, TAMAOKI T: Detection of messenger RNAs of alpha-fetoprotein and albumin in a human hepatoma cell line by in situ hybridization. Cancer Res. 1985; 45: 1730-1736.

- # 304. BERGSTRAN C, CZAR B: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1956; 8: 174.

- # 305. ABELEV GI, PEROVA SS, KHRAMKOVA NI: Production of embryonal alpha-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation, 1963; 1: 174-180.

- # 306. TATARINOV VS: Presence of embryospecific alpha-globulin in serum of patients with primary hepatocellular carcinoma. Vopr. Med. Khim, 1964; 10: 90-91.

- # 307. KURTON BK, DILLARD, RG: Evolución de los niños nacidos de madres con elevaciones inexplicables de la AFP sérica. Pediatrics (ed. esp), 1986; 21: 261-264.

BIBLIOGRAFIA

- # 308. HEPTNER G, DOMSCHKE S, DOMSCHKE W: The role of tumor markers in the diagnosis and mangement of gastointestinal cancer. Hepatogastroenterology 1986; 33: 140-144.
- # 309. OLD LJ: Inmunología del cáncer: "El Cáncer". En: Prensa Científica, 2 ed. 1986; 154-168.
- # 310. MOLINA R, BALLESTA AM: Alfafetoproteína (AFP). LAB 2000. Laboratorio y Cáncer, 1986; 35-44.
- # 311. HIRAI H: Alpha-fetoprotein in Biochemical Markers for cancer, Ed, T. Ming Chu, Marcel Dekker, New York, 1982; 25-59.
- # 312. RUOSLAHTI E, E ENGVALL: Alpha-fetoprotein. Scand. J. Immunol, 1978 ; 7: 1-17.
- # 313. DEUGNIER Y, AUFFRET P, LEHRY D, BRISSOT P, BOUREL M: Marqueurs biologiques du carcinoma hepatocellulaire. Gastroenterol. Clin Biol. 1987; 11: 648-657
- # 314. RUIBAL A, GUARGA A, ENCABO G, URRUTIA A: Consideraciones actuales acerca del comportamiento de la AFP sérica como marcador tumoral. Med. Clin. 1985; 85: 687-688.
- # 315. HABIB ZA: Maternal serum alpha-fetoprotein: its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynaecological care. Acta. Obst Gynec. Scand. suppl. 61.

- # 316. PODOLSKY D, ISSELBACHER K: Técnicas diagnósticas en hepatopatías. En Harrison: Principios de Medicina Interna. 11ª ed. 245: 1611-1616.
- # 317. BLOOMER JR, WALDMANN TA, MCINTIRE KR, KLASTSKIN G: Alpha-fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders. *Jama*, 1975; 233: 38-41.
- # 318. CHEN DS, SUNG JL: Serum alphafetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1977; 40: 779-783.
- # 319. BALLESTA AM, BRUGUERA M: Alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma in Spain. In: protides of the biological fluids. Vol. 27, Eds. H. Peeters, 1979; 305-306.
- # 320. LEHMANN FG, T WEGENER: Alpha-fetoprotein in liver cirrhosis. Prognostic and diagnostic significance of the transient rise of serum alpha-fetoprotein, In: carcinoembryonic proteins vol I. Ed. FG. Lehman. Elsevier North Holland Press, 1979; 219-231.
- # 321. LAMERZ R, FATEH-MAHGADAN A: Carcinofoetal antigen I Alpha-fetoprotein. *Klin, Wochenschr*, 1975; 53: 147-169.
- # 322. SELL S: Hepatocellular carcinoma markers. In: Human cancer markers. Eds S. Sell, B. Waheren, Humana Press, Clifton New Jersey, Usa. 1982; 133-164.
- # 323. TAKASHIMA T, MATSUI O: Infusion hepatic angiography in the detection of small hepatocellular carcinoma. *Radiology*, 1980; 136: 321-325.

BIBLIOGRAFIA

- # 324. JAVADPOUR N, MCINTIRE KR, WALDMAN TA: Human chorionic gonadotrophin (HCG) and alphafetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. Aprospective study. Cancer, 1978; 42: 2768-2772

- # 325. GERMA JR, BEGENT R, BAGSHAW KD: Tumor markers levels and prognosis in malignant teratoma the testis. Br. J. Cancer, 1980; 42: 850-859.

- # 326. GERMA JR, ARCUSA MA, CASAMITJANA: Utilidad de los marcadores tumorales en el cáncer de testículo. En: FERNANDEZ JL et al. Actualidades en el laboratorio médico Ed. Biolecta SA, Madrid, 1985; 119-127.

- # 327. VALLADARES Y: Estado actual de los marcadores biológicos en oncología. Rev. Esp. Oncología, 1985; 32: 129-161.

- # 328. DEL VILLANO BC, BRENNAN S, BRODK P: Radioimmuno-metric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker CA 19.9. Clin. Chem. 1983; 29: 549-552.

- # 329. BUAMAH PK, CORNELL C, VENABLES C, SKILLEN AW: An initial appraisal of the value of serum carbohydrate antigenic determinante (CA 19-9) levels in patients with pancreatic cancer. Eur. J Cancer Clin. Oncology, 1987; 23: 87-91.

- # 330. HERLYN H, STEPLEWSKY Z, HERLYN D, KOPROWSKI H: Colorectal carcinoma-specific antigens, detection by means of monoclonal antibodies. Proc. Natl. Acad. Usa, 1979; 76: 1438-1442.

BIBLIOGRAFIA

- # 331. KOPROWSKI H, HERLYN H, STEPLEWSKI Z, SEARS HF: Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. Science, 1981; 212: 53-54.

- # 332. AFDHAL N, LONG A, TOBBIS I, CULLEN A, O'DONOGHUE P: Immunohistochemical CA 19.9 in primary colonic polyps and polyps synchronous with colorectal cancer GUT, 1987; 28: 594-600.

- # 333. MALESCI A, TOMMASINI MA, BONATO C, BOCCHIA F, BERSANI H, ZERBI A, BERETTA E, DI CARLO V: Determination of CA 19.9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. Gastroenterology, 1987; 92: 60-67.

- # 334. KEW MC, BERGER EL, KOPROWSKI H: Carbohydrate antigen 19-9 as a serum marker of hepatocellular carcinoma. Comparison with alpha-fetoprotein. Br. J. Cancer, 1987; 56: 86-88.

- # 335. ENCABO G, RUIBAL A: Serum CA 19.9 levels in patients with non tumoral pathologies. Our experience in 892 cases. Bull. Cancer, 1986; 73: 256-259.

- # 336. RUIBAL A, ENCABO G, FERNANDEZ J, SALGADO A, CASTELL J, MARTINEZ E: El CA 19.9 como marcador tumoral: resultados preliminares. Med. Clin. 1983; 80: 772.

- # 337. GONZALEZ SIERRA MJ, ARRANZ PEÑA ML, ANDRES MJ MARCOS H, ARCONADA R: Marcadores tumorales. Rev. Diag Biol, 1991; 40: 329-332.

- # 338. FARINI R, FABRIS C, BONVICINI P, PICCOLI A, DEL FAVERO G, VENTURINI R, PANUCCI A, NACCARATO R: CA 19.9 in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Eur J. Cancer Clin. Oncology*, 1985; 21: 429-432.
- # 339. TATSUTA M, YAMAMURA H, IISHI H, ICHII M, NOGUCHI S, YAMAMOTO R, OKUDA S: Value of CA 19.9 in the serum, pure pancreatic juice, and aspirated pancreatic material in the diagnosis of malignant pancreatic tumor. *Cancer*, 1985; 56: 2669-2673.
- # 340. VENOT J, VINCENT D, GAINANT A, DESCOTTES B, CESSOT F, BECK C: L'antigène carbohydrate CA 19-9: intérêt au cours de la pathologie pancréatique. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1986; 10: 208-210.
- # 341. SCHMIEGEL WH, KREIKER C, EBERL W, ARNDT R, CLASSEN M, GRITEN H, JESSEN K, KALTHOFF H, SOEHENDRA N, THIELE HG: Monoclonal antibody defines CA 19.9 in pancreatic juices and sera. *GUT*, 1985; 26: 456-460.
- # 342. SAFI F, BEGER HG, BITTNER R, BUCHLER M, KRAUTZBERGER W: CA 19.9 and pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 1986; 57: 779-783.
- # 343. WARNES TW, HINE P, KAY G, SMITH A: Intestinal alkaline phosphatase in bile; evidence for an enterohepatic circulation. *GUT*, 1981; 22: 493-498.
- # 344. WICK MR, SWANSON PE, MANIVEL JC: Placental-like alkaline phosphatase reactivity in human tumors: an immunohistochemical study of 520 cases. *Human Pathology*, 1987; 18: 946-954.

BIBLIOGRAFIA

- # 345. BAILYES E, SEABROOK RN, CALVIN J, MAGUIRE GA, PRICE CP, SIDDLE K. LUZIO SP: The preparation of monoclonal antibodies to human bone and liver alkaline phosphatase and their use in immunoaffinity purification and in studying these enzymes when present in serum. *Biochem J.* 1987; 244: 725-733.

- # 346. KAPLAN MM: Alkaline phosphatase. *Gastroenterology*, 1972; 62: 452.

- # 347. KOMODA T, KOYAMA I, NAGATA A, SAKAGISHI Y, DESCHRYVER-KECSKEMETI K, ALPERS DH: Ontogenic and phylogenetic studies of intestinal, hepatic, and placental alkaline phosphatases. *Gastroenterology*, 1988; 91: 277-286.

- # 348. PROUBASTA I, RUBIES P, ORDOÑEZ J: Valor de la fosfatasa alcalina, calcio y fósforo en el seguimiento de las fracturas femorales traumáticas y metastásicas. *Rev. Quir. Esp.* 1983; 10: 179-183.

- # 349. FISHMAN WH, INGLIS NI, STOLBACH LL: A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res*, 1968; 28: 150-154.

- # 350. JIMENEZ-ALONSO J, JAIMEZ L, BARRIOS L, PEREZ-JIMENEZ F, GARCIA A, BEJARANO J, OGEA L, JIMENEZ-PEREZ JA: Gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina en suero y saliva de enfermos con tumores hepáticos y cirrosis hepática. *Rev Esp. Oncología*, 1984; 31: 315-319.

- # 351. LEHNINGER A: *Bioquímica* (2ª ed.). Ediciones Omega, SA, Barcelona, 1979.

- # 352. ENGERBJERG E, HARDY M: Lactate dehydrogenase (LDH) and isoenzymes LDH-1 and LDH-2 as tumor markers in seminoma. Saudi Medi. J. 1987; 8: 522-524.

- # 353. STEFANINI M: Enzymes, isozymes and enzyme variants in the diagnosis of cancer. Cancer, 1985; 55: 1931-1936.

- # 354. IGLESIAS J, GARCIA-VILLAESCUSA R, RAMOS S, SILVA MC, VEIRAS C: Alteraciones enzimáticas en cáncer Rev. Esp. Oncología, 1983; 30: 567-576.

- # 355. MEISNER T, TATE SS: Glutathione and related gamma-glutamyl compounds: Biosynthesis and utilization. Ann. Rev. Biochem, 1976; 45: 559-604.

- # 356. PEREZ AYUSO RM: Semiología de las enfermedades hepáticas. En: BERENGUER J, ESCARTIN P, RODES J. Gas troenterología básica, 2ª ed. IDEPSA, 1983; 290-297.

- # 357. DRAGOSICS B, FERENCI P, PESENDORFER F, WEWALKA FG: Gammaglutamyltranspeptidase (GGT) Its relationship to other enzymes for diagnosis of liver disease. En: POPPER H, SCHAFER F (ed). Progress in Liver Diseases, Grune & Stratton, New York, 1976; vol.V: 436.

- # 358. MORENO SIERRA J: Marcadores biológicos de Diagnóstico y Seguimiento de Adenocarcinoma colorrectal. Universidad Complutense de Madrid, 1989.

- # 359. MOREAUX J, CATALA M: Carcinoma of the colon: long-term survival and prognosis after surgical treatment in a series of 798 patients. *World. J. Surg.*, 1987; 11: 804-809.
- # 360. BOEY J, CHEUNG HC, LAI CK, WONG JA: A prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma. *World J. Surg.* 1984; 8: 279-286.
- # 361. FISCHBACH W, MOSSNER J: Do Size, histology, or cytology of colorectal adenomas and their removal influence serum CEA?. *Dis. Colon Rectum*, 1987; 30: 595-599.
- # 362. ARCUSA MA, MARCUELLO E, GERMA JR, BASTUS R, SALVADOR R, MANUEL R: Utilidad del CEA preoperatorio en el cáncer colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*, 1986; 9: 277-280.
- # 363. PESCATORI M, MATTANA C, MARIA G, FERRARA A, LUCIBELLO L: Outcome of colorectal cancer. *Br J Surgery*, 1987; 74: 370-372.
- # 364. ADKINS RB, DELOZIER JB, MCKNIGHT WG, WATERHOUSE G: Carcinoma of the colon in patients 35 years age and younger. *Am. Surgery*, 1987; 53: 141-145.
- # 365. FORTNER JG.: Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. *Am. J. Surgery*, 1988; 155: 378-382.
- # 366. PUTZKI H, STUDENT A, JABLONSKI M, HEYMANN H: Comparison of the tumor markers CEA, TPA, and CA 19-9 in colorectal carcinoma. *Cancer*, 1987; 59: 223-226

BIBLIOGRAFIA

- # 367. DALL'ACUA S, TESSERA G, DE BERNARDI A, PAGANELLI M
SCHETTINO F, FIACCADORI C, GHIDORSI F, REGGIORI G,
BONO P, REGGIORI A, PUTIGNANO R, GALLIOLI G: Scree
ning territoriale di masa per i tumori colorrecta-
li. Min. Chir., 1988; 43: 519-523.

- # 368. DOMERGUE J, ASTRE C, SAINT-AUBERT B, JOYEUX H,
SOLAS SOL C, PUJOL H: Colorectal carcinoma in pa-
tients youngers than 40 years of age. Cancer, 1988
61:835-840.

- # 369. GREAVES P, FILIPE MI, ABBAS S, ORMEROD MG: Sialomu
cins and carcinoembryonic antigen in the evolution
of colorectal cancer. Histopathology, 1984; 8: 825
834.

- # 370. HIDALGO LA, GUILLAUMER S, SALVADOR R, TRIAS R: Re-
tardo diagnóstico y estudio tumoral en la neopla-
sia de recto. Cirugía Española, 1988; XLIII: 583-
588.

- # 371. McDERMOTT F, HUGGES E, PHIL E, MILNE BJ, PRICE: A
sympton duration and survival prospects in carcino
ma of the rectum. Sur. Gynecol. Obstet, 1981; 153:
321-326.

- # 372. ORTEGA MD, ALFARO M, MARTINEZ R, E-COFINER C, VA-
LOR R: Evaluación de una nueva técnica inmunoenzi-
mática para la determinación de CEA. Biométrica,
1983; 8: 107-110.

- # 373. ADDISON GM.: Ferritin in serum. Lancet, 1973; 1:
154-155.

BIBLIOGRAFIA

- # 374. KUUSELA P, HAGLUND C, ROBERTS PJ, JALANKO H: Comparison of CA-50, a new tumor marker, with carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP) in patients with gastrointestinal diseases. Br. J. Cancer, 1987; 55: 673-676.

- # 375. GUPTA M, ARCIAGA R, BOCCI L, TUBBS R, BUKOWSKI R, DEDOHAR S: Measurement of a monoclonal antibody-defined antigen (CA 19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. Cancer, 1985; 56: 277-283.

- # 376. MINTON JP, MARTIN EN: The use of serial CEA determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operations. Cancer, 1978; 42: 1427-1437.

- # 377. MARTIN EW, JAMES KK, HUTURBISE PE, CATALANO P, MINTON JP: The use of CEA as an early indicator for gastrointestinal tumor recurrence and second-look procedures. Cancer, 1977; 39: 440-446.

- # 378. BORDA F, FORTUN MT, TIBERIO G, MUÑOZ M, VIDAN JR, ZOZAYA JM, URIBARRENA R, MARTINEZ B: Revisión de nuestros métodos de diagnóstico biológico e instrumental en el carcinoma hepatocelular. Ann. Med. Interna, 1987; 4: 159-165.

- # 379. CARNICER F, GARCIA A, GOMEZ A, PALAZON J: Alfa-fetoproteína elevada en el curso de una cirrosis biliar primaria. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 1987; 71: 452-454.

- # 380. GARCIA A, BALLESTA E, SERRANO A, VERDAGUER A: Alfa-feto proteína y metástasis hepáticas. Gastroenterología y Hepatología, 1987; 10: 307-308.

- # 381. LAMQUIZ A, LOIZATE A, DOMINGUEZ MJ: Elevación pre operatoria de CEA, CA 19.9 y CA 50 en los estadios irresecables del cáncer colorectal. Rev. Esp. Enf. Ap. Digestivo, 1988; 73: 323-324.
- # 382. NISHIDA K, MIYAGAWA H, YOSHIKAWA T, KONDO M: Concentration and localization of carbohydrate antigen 19-9 in tissues of pancreatic cancer. Oncology 1988; 45: 166-171.
- # 383. ABBASCIANO V, LEVATO F, ZAVAGLI G: Specificity of carcinoembryonic antigen, gastrointestinal cancer-associated antigen, tissue-polypeptide antigen, fibronopeptide A and gamma-glutamyl-transferase in the diagnosis and follow-up of gastric cancer. Oncology, 1988; 45: 159-161.
- # 384. SILECCHIA G, MENNINI G, ZANNAC C, D'AMBROSIO G, LANDA GARCIA JI, JOVER NAVALON JM, CALLEJA J, MORENO GONZALEZ E, SPERANZA V: Papel de los marcadores tumorales en la cirugía oncológica gastrointestinal. En MORENO GONZALEZ E: Actuación en cirugía del aparato digestivo. JARPYO Eds. S.A. 1987; Vol II: 593-613.
- # 385. AABO D, PEDERSEN H, KJAER M: Carcinoembryonic antigen (CEA) and alkaline phosphatase in progressive colorectal cancer with special reference to patient survival. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1986; 22: 211-217.
- # 386. AVIRAN R, DEUTSCH A, PATYA M, NORDENBERG T, MOR C, REISS R, NOVOGRODSKY A: Biochemical tissue markers of human colorectal carcinoma. Dis. Col. Rectum, 1988; 31: 178-180.

BIBLIOGRAFIA

- # 387. BAUMANN M, BRAND K, GIEDL J, HERMANEK P, RUF S;
SCHEELE J, HOFERICHTER S, GALL F: Significance of
serum phosphohexose isomerase in gastrointestinal
cancer at different stages. Oncology, 1988; 45:
153-158