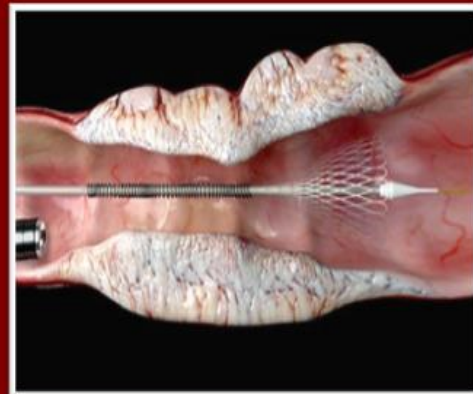
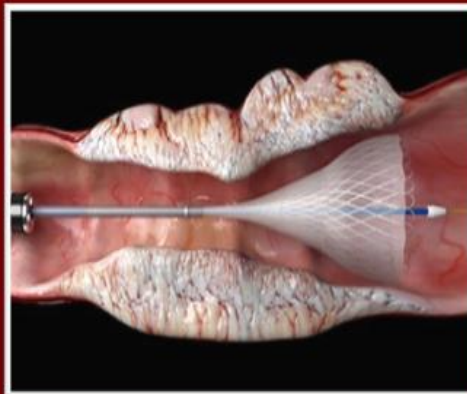




UNIVERSIDAD
DE
CÓRDOBA

Facultad de Medicina
Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas
TESIS DOCTORAL

Estado de los Marcadores Tumoriales en el Cáncer de Colon Obstrucciono: Papel de las Prótesis Autoexpansibles Preoperatorias



Rafael Calvo Rodríguez

TITULO: *ESTADO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE COLON OBSTRUCTIVO: PAPEL DE LAS PROTESIS AUTOEXPANSIBLES PREOPERATORIAS.*

AUTOR: *Rafael Calvo Rodríguez*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2016
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

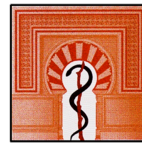
www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

***“La posibilidad de realizar un sueño
es lo que hace que la vida sea interesante”***

(Paulo Coelho)



UNIVERSIDAD
DE
CÓRDOBA



Facultad de Medicina y Enfermería
UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**Estado de los Marcadores TumORAles en el
Cáncer de Colon Obstructivo:
Papel de las Prótesis Autoexpansibles
Preoperatorias**

TESIS DOCTORAL

Rafael Calvo Rodríguez

Córdoba, 2015

Director:

Prof. Dr. José María Gallardo Valverde



TÍTULO DE LA TESIS: *“Estado de los Marcadores Tumorales en el Cáncer Obstructivo: Papel de las Prótesis Autoexpansibles Preoperatorias”*

DOCTORANDO/A: Rafael Calvo Rodríguez

INFORME RAZONADO DEL DIRECTOR DE TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma)

La tesis doctoral que se presenta es resultado del proyecto de tesis doctoral presentado y aprobado en su momento. El estudio se planteó con el objetivo de comprobar el efecto de la obstrucción intestinal producida sobre los principales marcadores tumorales empleados en el carcinoma colorrectal (CCR), y si con la introducción de métodos no quirúrgicos de descompresión intestinal podría modificar los niveles preoperatorios de dichos marcadores, lo que alteraría su valor inicial en el seguimiento de dichos pacientes. El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica nos permite concluir que la obstrucción intestinal por CCR no afecta a los niveles plasmáticos de los marcadores tumorales (MT) que hemos empleado en este estudio, a excepción del CA 125, cuando se compara con el CCR no obstructivo. La obstrucción intestinal de causa benigna tampoco modifica los niveles séricos de los MT, exceptuando el CA 125. Al resolver la obstrucción intestinal sin reseca el tumor colocando una endoprótesis colónica, todos los MT analizados no se modifican significativamente a la semana de la descompresión no quirúrgica de la obstrucción, a excepción del CA 125 (que se incrementa).

De la tesis doctoral se han derivado varias comunicaciones a congresos que han sido publicadas en revistas científicas (se citan al final de la obra), y la concesión de una Beca FIS por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el equipo investigador del proyecto de investigación “Repercusión sobre los marcadores nutricionales y tumorales de la obstrucción intestinal por carcinoma colorrectal”, N° P1020714. Madrid, 12 de Noviembre de 2002.

Por ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, Noviembre de 2015

Firma del director

Fdo.: Prof. Dr. José María Gallardo Valverde



D. JOSÉ MARÍA GALLARDO VALVERDE, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad de Córdoba y FEA del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

INFORMA:

Que la Tesis Doctoral titulada “**ESTADO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE COLON OBSTRUCTIVO: PAPEL DE LAS PRÓTESIS AUTOEXPANSIBLES PREOPERATORIAS**” que presenta el Licenciado **D. RAFAEL CALVO RODRÍGUEZ**, ha sido realizada bajo mi dirección y considero que reúne los requisitos de calidad científica en su diseño, desarrollo y conclusiones, necesarios para optar al **GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA** por la Universidad de Córdoba.

En Córdoba, Noviembre de 2015

***A mi mujer e hijos,
por todas las horas robadas.***

Con todo mi cariño.

Quiero mostrar mi **agradecimiento** a las siguientes personas, sin las cuales no hubiera sido posible esta Tesis:

A la primera persona es a mi “gran amigo y mentor”, el **Dr. José María Gallardo Valverde**, por la confianza que mostró en mí en los momentos iniciales de este estudio. Chema confiaste en mí, has contribuido a mi desarrollo personal y profesional, y siempre he encontrado un apoyo en ti. Gracias por haberme dado la oportunidad de hacerlo viable y por tus inestimables consejos durante la elaboración de esta Tesis. A su mujer, y a la vez compañera de trabajo, *Encarni*, por su apoyo y constante ánimo. Gracias a los dos.

Al **Prof. Dr. Eugenio Arévalo Jiménez**, Catedrático del departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Facultad de Medicina de Córdoba, por abrirme las puertas de su Servicio para la realización de este proyecto. Gracias a su labor profesional desempeñada durante muchos años en nuestra Universidad somos muchos los que hemos podido cultivar nuestras inquietudes en el campo de la investigación.

Al **Dr. Juan Antonio Vallejo Casas**, por su disposición, colaboración y tiempo dedicado en las determinaciones analíticas. Sus consejos y orientaciones se ven reflejados en esta tesis.

Al **Dr. Luis Zurera Tendero**, por su gran talante humano y sus dilatados conocimientos en el mundo de la radiología intervencionista. Gracias a él, y a Frutos Álvarez González, ha sido posible que este trabajo haya logrado una gran calidad en material iconográfico.

Al **Dr. Luis Jiménez Murillo**, por haberme transmitido su espíritu de trabajo y por haberme guiado en mi futuro como médico. Gracias por lo que he aprendido y aprendo a tu lado, por tu confianza y por tus buenos consejos.

Al **Dr. Francisco Javier Montero Pérez**, docente e investigador notable, él ha sido partícipe de este trabajo y sin su ayuda no se podría haber finalizado.

Agradecimientos

A todo el personal de **enfermería de 4ªA**, por su inestimable y desinteresada colaboración en la extracción de las muestras sanguíneas que he necesitado para la realización de este trabajo.

Por supuesto, quiero dar mi agradecimiento a **Elisa Muñoz Gomáriz**, por toda la ayuda en la asesoría del diseño, metodología y estudio estadístico de este trabajo.

A **todos mis amigos**, por su apoyo, su constante ánimo y por hacerme sentir siempre tan bien a vuestro lado, en especial durante estos últimos meses.

A **mi familia**, mis hermanos *Ana Esther* y *Juan Jesús*, gracias por vuestro cariño, por vuestro tiempo y vuestra lealtad. Y particularmente a *mis padres*, gracias por todo lo que me habéis dado, por vuestro apoyo incondicional, por todo lo que he llegado a ser en esta vida. Sin vuestro esfuerzo no hubiera sido posible. Gracias de corazón.

Y por último, quiero agradecer a la persona más importante en mi vida, a mi mujer **Amelia**, por poder contar contigo para todo, tener siempre tu apoyo y buenos consejos, por agradarme la vida y animarme en los peores momentos, por toda la ayuda que me has dado en éste y en otros muchos proyectos de la vida, y sobre todo por los hijos tan maravillosos que me has dado **Rafa, Sergio y Álvaro**, sois la energía de mi vida y compañeros inseparables en todas mis ilusiones. Estoy orgulloso de teneros a mi lado. Gracias.

1. Resumen	3
2. Introducción	7
1. Epidemiología	
2. Obstrucción intestinal	
3. Marcadores tumorales	
I. CEA	
II. CA 19.9	
III. CA 125	
IV. TPA	
V. CYFRA 21-1	
VI. Otros biomarcadores: PCR y LDH	
4. Prótesis Metálicas Autoexpansibles	
3. Hipótesis	69
4. Objetivos	73
5. Material y Métodos	77
5.1. Diseño del estudio, selección de pacientes y muestras	
5.1.1. Diseño del estudio	
5.1.2. Selección de pacientes	
5.1.2.1. Criterios de inclusión	
5.1.2.2. Criterios de exclusión	
5.1.2.3. Pacientes	
5.1.2.4. Mantenimiento básico de los pacientes	
5.1.2.5. Parámetros analizados	
5.2. Determinaciones en sangre	
I. Instrumentación	
A. Centrífuga	
B. Contador de centelleo	
C. Pipeteador automático	
D. Lavador automático	
E. Agitadores	
F. Baño térmico	
G. Pipetas y puntas	
H. Congelador	
II. Determinaciones séricas	
A. Determinación de CEA	
B. Determinación de CA 19.9	
C. Determinación de CA 125	
D. Determinación de TPA	
E. Determinación de CYFRA 21-1	
F. Determinación de PCR	

5.3.	Aplicación de la endoprótesis	
5.3.1.	Técnica de colocación de la endoprótesis	
5.3.2.	Material e instrumentación	
5.4.	Metodología estadística	
5.4.1.	Descripción de las variables	
5.4.2.	Análisis estadístico.	
6.	Resultados	115
7.	Discusión	151
8.	Conclusiones	163
9.	Bibliografía	167
10.	Currículum vitae	199
11.	Indicios de calidad	205

ÍNDICE ABREVIATURAS

- **AAG**, alfa-1-glicoproteína ácida
- **AAT**, alfa-1-antitripsina
- **ACTH**, hormona adrenocorticotropa
- **ADH**, hormona antidiurética
- **AFP**, alfafetoproteína
- **ALT**, alanina transferasa
- **ASCO**, “American Society of Clinical Oncology”
- **AST**, aspartato transferasa
- **BCM**, “breast cancer marker”, mucina del cáncer de mama
- **β-HCG**, gonadotropina coriónica humana
- **CA 15.3**, antígeno carbohidrato 15.3
- **CA 19.9**, antígeno carbohidrato 19.9
- **CA 50**, antígeno carbohidrato 50
- **CA 125**, antígeno carbohidrato 125
- **CA 195**, antígeno carbohidrato 195
- **CA 242**, antígeno carbohidrato 242
- **CA 549**, antígeno carbohidrato 549
- **CA 72.4 MCA**, antígeno carbohidrato 72.4
- **CA M26**, antígeno carbohidrato M26
- **CA M29**, antígeno carbohidrato M29
- **CA M43**, antígeno carbohidrato M43
- **CCR**, carcinoma colorrectal
- **CEA**, antígeno carcinoembrionario
- **CYFRA 21-1**, fragmento citoqueratina 19
- **DAA**, dolor abdominal agudo
- **DNA**, ácido desoxirribonucleico
- **EGTM**, “European Group on Tumor Markers”
- **ELISA**, análisis inmunoenzimático por absorción
- **FA**, fosfatasa alcalina
- **GGT**, gamma-glutamil transpeptidasa

- **ICM**, índice de masa corporal
- **IFCC**, Federación Internacional de Bioquímica Clínica
- **IRMA**, análisis inmunoradiométrico
- **IL-2**, interleukina 2
- **IL-6**, interleukina 6
- **LDH**, lactato deshidrogenasa
- **MT**, marcadores tumorales
- **NSABP**, “National Surgical Adjuvant Breast and Project”
- **NSE**, enolasa neuroespecífica
- **PAP**, fosfatasa ácida prostática
- **PCNA**, antígeno nuclear de proliferación celular
- **PCR**, proteína C reactiva
- **PET**, tomografía de emisión de positrones
- **PHI**, fosfohexosaisomerasa
- **PMA**, prótesis metálicas autoexpansibles
- **PSA**, antígeno específico prostático
- **PTH**, hormona paratiroidea
- **RIA**, radioinmunoanálisis
- **SCC**, antígeno del carcinoma de células escamosas
- **TAC**, tomografía axial computarizada
- **TAG-72**, Glicoproteína asociada a tumores definida por el anticuerpo monoclonal B 72.3
- **TNF**, factor de necrosis tumoral
- **TNM**, tumor, ganglio, metástasis (estadificación tumoral)
- **TPA**, antígeno polipéptidico tisular
- **TPS**, antígeno polipéptidico específico tisular

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal es una enfermedad neoplásica muy frecuente en los países desarrollados constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón en hombres y del cáncer de mama en mujeres. A pesar de los grandes avances en las pruebas diagnósticas y en los tratamientos complementarios su mortalidad no ha disminuido de forma significativa en los últimos 20 años.

La obstrucción intestinal es una complicación común del cáncer colorrectal que necesita una intervención quirúrgica urgente. Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de colon se presentan con obstrucción intestinal requiriendo una descompresión urgente. En este sentido la cirugía presenta altas tasas de morbimortalidad y el estadio del tumor es frecuentemente avanzado; el 40% presentan enfermedad metastásica y el 60% presentan nódulos linfáticos.

Por otro lado, no existe ningún marcador sérico que permita un diagnóstico precoz del carcinoma colorrectal. Se han valorado numerosos marcadores tumorales en este tumor, pero sin embargo se ha comprobado que fundamentalmente son válidos en el seguimiento postoperatorio para el diagnóstico precoz de recidivas, teniendo poca utilidad para el diagnóstico primario.

Existen muy pocos estudios que valoren el estado de los distintos marcadores tumorales en la obstrucción intestinal neoplásica y los que hay son ya clásicos y hacen referencia al antígeno carcinoembrionario.

Recientemente las indicaciones para la utilización de prótesis autoexpansibles en el tracto gastrointestinal están aumentando de forma considerable, incluidas las lesiones estenosantes de colon.

Los métodos no quirúrgicos de descompresión intestinal podrían utilizarse como puente a la cirugía tras mejorar el estado general de los pacientes, o como tratamiento paliativo definitivo en aquellos en los que la extensión tumoral impida un tratamiento curativo. Esta posibilidad permitiría realizar con mayor seguridad el tratamiento en un solo tiempo, evitando la cirugía de urgencias en un enfermo por lo general obstruido, deshidratado y malnutrido.

En este estudio nos proponemos valorar el estado de varios marcadores tumorales en el carcinoma colorrectal y el efecto de la descompresión no quirúrgica del mismo mediante la colocación de prótesis autoexpansibles, comparado con pacientes con neoplasias no obstruidos.

PALABRAS CLAVE:

Cáncer colorrectal

Obstrucción intestinal

Marcadores tumorales

Prótesis autoexpansibles

1. Epidemiología

El carcinoma colorrectal (CCR) tiene una notable importancia sanitaria debido al incremento de sus altas tasas de incidencia y mortalidad en el mundo occidental. Representa el segundo tumor maligno más frecuente, después del cáncer de pulmón en el varón y de mama en la mujer¹. Se considera que la posibilidad de que un individuo con riesgo promedio padezca cáncer colorrectal durante su vida es del 6%. En la Unión Europea, la incidencia y mortalidad del CCR es de 58/100.000 y 30/100.000 por año, respectivamente. En España se estima que 21.000 casos son diagnosticados cada año, y se producen anualmente unas 11.900 defunciones. Además, existe una tendencia temporal ascendente, con un incremento medio de 2,6% en hombres, sin modificaciones desde 1975, y del 0,8% anual en mujeres. En España la incidencia de CCR parece ir en aumento en los últimos años, como sucede en general en todos los países desarrollados, situándose entre los 12 y 23 casos por 100.000 habitantes.

A pesar de los grandes avances en los medios diagnósticos y en los tratamientos complementarios, la mortalidad por este tumor no ha disminuido significativamente en los últimos 20 años, de manera que la supervivencia a los 5 años permanece en un 53,3%². El CCR es la neoplasia más frecuentemente vista en un servicio de cirugía. En el momento del diagnóstico el 38% de los pacientes presenta diseminación regional y un 21% debuta con enfermedad metastásica. Asimismo, un importante porcentaje de los que se consideran curados con la cirugía van a recaer en los dos o tres años siguientes.

El CCR constituye un claro ejemplo de la compleja interacción entre factores genéticos y ambientales; desde el punto de vista etiológico, existe un gran número de causas que, de modo multifactorial, juegan un mayor o menor papel, en los procesos que eventualmente resultan en el carcinoma. Algunos de estos elementos serían causas, otros serían promotores, e incluso otros actuarían como protectores o inhibidores de los efectos de otros³. Los factores genéticos han podido ser determinados a partir de los síndromes hereditarios, tanto de la poliposis familiar como el síndrome hereditario del CCR no ligado a poliposis, pero también en el CCR esporádico. El desarrollo de CCR posiblemente es la consecuencia de una serie de hechos que se inician con una mutación o un proceso similar y sigue con fenómenos de progresión, en los que pueden estar involucrados factores tanto genéticos como ambientales, por tanto, en el desarrollo del CCR son tan importantes los factores genéticos predisponentes, como los ambientales promotores y moduladores del proceso de carcinogénesis^{4,5}.

El CCR es una enfermedad con gran heterogenicidad en cuanto a su evolución biológica y, por tanto, en cuanto a su pronóstico. La mayoría de los autores consideran que el estadio en el que se encuentra el tumor es el factor pronóstico más importante para determinar la supervivencia y la recaída después de una intervención quirúrgica radical. Como ocurre en otras neoplasias, los factores con valor pronóstico son aportados, en su mayoría, por el estudio anatomopatológico convencional (tipo histológico, grado de infiltración parietal, afectación ganglionar, etc) y mediante la caracterización patobiológica del crecimiento tumoral.

Se sabe que los tumores de colon derecho suelen debutar con anemia y los del colon izquierdo con alteración del tránsito intestinal. La obstrucción intestinal como forma de inicio afecta a 1 de cada 5 tumores de colon y lleva implícito un peor pronóstico a corto y largo plazo, tanto por el estadio avanzado de la enfermedad como por su posible mayor agresividad biológica.

Este es el grupo de pacientes al que dedicaremos la mayor parte de la atención durante esta tesis.

2. Obstrucción Intestinal

La obstrucción es un fenómeno patológico común a todos los órganos tubulares del organismo. Las consecuencias fisiopatológicas varían, lógicamente según el lugar anatómico en que se produzca el fenómeno obstructivo. La obstrucción del intestino grueso puede ser definida como el cese del paso del contenido intraluminal en el colon o recto produciendo distensión abdominal y cierre intestinal.

2.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN DEL INTESTINO GRUESO

La obstrucción del colon se asocia a cambios importantes tanto a nivel local, afectando a la motilidad, el contenido y el flujo sanguíneo intestinales, como a nivel sistémico. Cuando existe una obstrucción de colon izquierdo se produce una reducción de la motilidad en el colon derecho e ileon⁶. Según Fraser⁷, aparecen unas ondas masivas de larga duración responsables del dolor cólico y que pueden provocar el paso de células malignas al torrente linfático y vascular, contribuyendo al peor pronóstico del paciente. Una vez que se produce la obstrucción colónica, la

presión intraluminal aumenta hasta el punto de comprometer el riego arterial, lo que puede conducir a la necrosis y a la perforación de la pared del colon. Las secreciones intestinales, que normalmente son absorbidas por el intestino grueso se acumulan allí, lo que contribuye a la deshidratación y a la desnutrición⁸. En un colon distendido e isquémico las bacterias invaden los tejidos y ganglios locales, produciendo translocación bacteriana y al final sepsis⁹.

2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico sindrómico se hace en base a los síntomas y signos propios del cuadro clínico de obstrucción de intestino grueso; estarán presentes la distensión progresiva, el dolor, la falta de expulsión de gases y heces, la aparición tardía de vómitos y la repercusión sobre el intestino delgado de acuerdo a la competencia o incompetencia de la válvula ileocecal. En el examen físico encontraremos distensión abdominal, timpanismo y alteración de los ruidos hidroaéreos junto a dolor más o menos intenso o signos de abdomen agudo en caso de irritación peritoneal.

2.3. ETIOLOGÍA

Según la forma de presentación la obstrucción puede ser aguda, subaguda o crónica. Se denomina verdadera cuando existe causa mecánica (tumoral, inflamatoria) ó pseudo-obstrucción (falsa obstrucción) cuando se trata de una interrupción del peristaltismo colorrectal en ausencia de obstrucción mecánica¹⁰.

Tabla 1: Causas de obstrucción mecánica del intestino

1. Estrechez intrínseca del lumen intestinal:
 - Congénitas: atresias, estenosis, ano imperforado, otras malformaciones.
 - Adquiridas: enteritis específicas o inespecífica, actínica, diverticulitis.
 - Traumáticas.
 - Vasculares.
 - Neoplásicas.
2. Lesiones extrínsecas del intestino:
 - Adherencias o bridas: Inflammatorias, congénitas, neoplásicas.
 - Hernias: internas o externas.
 - Otras lesiones extra-intestinales: tumores, abscesos, hematomas, otras
3. Vólvulos
4. Obstrucción del lumen del intestino: cálculos biliares, cuerpos extraños, bezoar, parásitos, fecalomas.
5. Misceláneos

2.3.1. Causas de obstrucción mecánica de intestino grueso

2.3.1.1. BENIGNAS

2.3.1.1.1. VÓLVULO

Consiste en la torsión o rotación de un órgano sobre su pedículo. En el vólvulo de colon se produce una torsión de alguno de sus segmentos sobre su mesenterio. En general el vólvulo se asocia a con una obstrucción en asa cerrada, lo que explica la elevada incidencia de estrangulamiento¹¹. Afecta en un 80% al colon sigmoideo, le sigue en frecuencia el ciego y, más raro el colon transverso^{12,13}. El factor más importante en la génesis del vólvulo sigmoideo y de colon transverso es la presencia de una asa intestinal larga, con meso laxo y libre, y extremos cercanos. En el caso del vólvulo de ciego es la incompleta fijación al retroperitoneo. El tratamiento del vólvulo de sigma puede ser por descompresión colonoscópica o quirúrgica. Se prefiere inicialmente intentar el procedimiento colonoscópico porque tiene alta eficiencia

de resolución (80%) y baja mortalidad (2%)¹⁴⁻¹⁶. El vólvulo de ciego es más raro, y se asocia a pacientes con antecedentes de intervenciones quirúrgicas abdominales, obstrucciones distales o cuadros polimalformativos como el síndrome de Cornelia de Lange. La endoscopia no es tan eficaz, y en la mayoría de los casos, la mejor resolución es la quirúrgica, generalmente con resección y anastomosis primaria^{17,18}.

2.3.1.1.2. DIVERTICULITIS

Grados variables de obstrucción colónica ocurren en más de la mitad de los pacientes con diverticulitis. Esta obstrucción parcial se debe a la inflamación, el edema y el espasmo de la pared colónica. La obstrucción completa por diverticulitis ocurre en el 10% de los casos y se asocia a la formación de abscesos pericólicos o a los cuadros repetidos de diverticulitis que llevan a la fibrosis y estenosis¹⁹.

2.3.1.1.3. PSEUDO-OBSTRUCCIÓN DE COLON

En 1948 Ogilvie²⁰ presentó varios casos de obstrucción no mecánica del intestino grueso que atribuyó a infiltración maligna del mesenterio y el eje celiaco. Posteriormente, se ha ampliado la denominación de síndrome de Ogilvie o pseudo-obstrucción intestinal a todas las causas de obstrucción no mecánica del colon. Esta condición que aparece como una obstrucción adinámica del colon, se asocia a la dilatación masiva y significativa sin una aparente obstrucción mecánica. El mecanismo patogénico no está claro, pero se ha sugerido que puede deberse a una disfunción del plexo sacro parasimpático²¹.

2.3.1.1.3. OTRAS CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN BENIGNAS

Otras causas menos frecuentes de obstrucción son la hernia, la enfermedad inflamatoria intestinal, la impactación por heces,

cuerpos extraños o litiasis, la intuspección de colon, la endometriosis o la colitis actínica²².

2.3.1.2. MALIGNAS

2.3.1.2.1. CARCINOMA

El cáncer de colon es la causa más frecuente de obstrucción mecánica de colon, representando el 90% en la serie de Buechter²³. Los cánceres que debutan con obstrucción completa alcanzan el 20% de los casos aproximadamente. La obstrucción es más propia en tumores que comprometen el colon izquierdo y recto, ya que estos tumores tienden a ser anulares, escirrosos provocando una estenosis luminal progresiva, y las heces en este tramo más estrecho son más sólidas. Las neoplasias localizadas en el colon derecho crecen en la forma de una masa polipoide o fungoide obstruyendo el colon por su propio tamaño o actuando como punto de fijación para una intususcepción colocolica, por lo que la obstrucción de los tumores en el colon derecho generalmente ocurre cuando existe compromiso de la válvula ileocecal.

El diagnóstico surge de la historia clínica, los hallazgos físicos, la radiología y estudios como el enema baritado, colonoscopia o rectosigmoidoscopia, y en algunos casos la TAC logra demostrar el tumor.

El tratamiento para toda obstrucción intestinal es quirúrgico, y será diferente según la ubicación del tumor. En los cánceres de colon izquierdo, incluido el de sigma, las opciones quirúrgicas pueden ser:

1. Cirugía en tres tiempos con colostomía transversa para descomprimir y resección tumoral en un segundo tiempo, dejando la colostomía para otro tiempo posterior.
2. Intervención de Hartmann, realizando colectomía del segmento tumoral con colostomía del segmento proximal pudiendo sacar una fístula mucosa del segmento distal o simplemente dejarlo abandonado²⁴.
3. Colectomía subtotal, incluyendo el tumor y el resto de colon dilatado, realizado anastomosis ileo-rectal. Ideal en los casos en los que el ciego se encuentre dilatado preperforativo con válvula ileocecal competente.
4. Lavado intraoperatorio del colon con resección tumoral y anastomosis primaria colorrectal.
5. Recientemente se ha introducido el uso de endoprótesis para el tratamiento de diversas alteraciones gastrointestinales. El empleo de prótesis metálicas autoexpansibles (PMA) para descomprimir la estenosis maligna del colon, supone una alternativa muy atractiva para solucionar el problema urgente. La descompresión preoperatoria mediante la colocación de PMA y posterior cirugía diferida y reglada, permite disminuir los fenómenos inflamatorios asociados, mejorar el estado nutricional y realizar un estadiaje preoperatorio.

No existe en la actualidad evidencia científica que haya demostrado que una estrategia tenga ventajas sobre la otra²⁵. Sin embargo, algunos estudios como el de Martínez Santos y cols²⁶ compararon el tratamiento quirúrgico tradicional de la obstrucción colónica tumoral, con el de la inserción de prótesis metálicas autoexpansibles (PMA), y demostraron una menor incidencia de complicaciones graves y una disminución de la estancia hospitalaria. En resumen, aunque aún no existen demasiados

estudios controlados, la descompresión mediante PMA puede constituir una opción terapéutica válida, y debería estar disponible como arsenal terapéutico en el manejo de la obstrucción intestinal neoplásica²⁷.

Por otra parte, no existen trabajos que avalen la hipótesis formulada en un estudio clásico realizado por Sugarbaker en 1976²⁸. Este autor observó que la obstrucción intestinal per se elevaba la concentración sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA) en pacientes con CCR obstructivo, aunque estos valores descendían con la posterior descompresión quirúrgica. Los niveles séricos de CEA que producían los pacientes con CCR obstructivo eran de 26 ng/ml por término medio, mientras que en los casos de CCR no obstructivo eran de 4.5 ng/ml. Sugarbaker observó que con sólo la descompresión del intestino, sin reseca la pieza tumoral, se producía una reducción de casi el 50% del valor sérico del CEA, siendo este descenso mayor que al realizar la resección curativa. Este autor sugirió que la obstrucción favorecía la absorción intraluminal del CEA por aumento de la permeabilidad del sistema linfático del colon proximal a la estenosis, y que la descompresión intestinal podría disminuir los valores de este marcador.

Rau y col²⁹ no pudieron confirmar los resultados del estudio de Sugarbaker, ya que la mayoría de sus casos eran carcinomas de otro origen (vejiga, útero, ovario, estómago), y que por extensión producían obstrucción intestinal. Wedell y col³⁰ analizaron el CEA antes y después de la descompresión quirúrgica colónica en pacientes con CCR obstructivo observando que sólo después de la resección curativa se reducían los niveles del CEA, no pudiendo tampoco confirmar los resultados de Sugarbaker.

En este estudio nos proponemos valorar el estado de varios marcadores tumorales en el CCR, y el efecto de la descompresión no quirúrgica del mismo mediante la colocación de PMA.

3. Marcadores Tumorales en el CCR

3.1. INTRODUCCIÓN

Las diferencias morfológicas entre la célula normal y la neoplásica han sido empleadas clásicamente por los patólogos para establecer el diagnóstico de neoplasia. Gracias a los grandes avances experimentados por la bioquímica, la inmunología y la biología molecular en los últimos años, han aparecido estudios que han demostrado que estas diferencias morfológicas y estructurales, van acompañadas necesariamente de cambios metabólicos y de función de las células, muchos de los cuales pueden ser detectados a nivel periférico. La detección de estos cambios ha representado un avance importantísimo para el estudio de enfermos afectados de cáncer, constituyendo la base de lo que hoy se conoce como marcadores tumorales³¹.

La idea del marcador tumoral surge pues, del hecho de que la transformación neoplásica se debería asociar a la aparición de ciertas sustancias elaboradas por las células neoplásicas, fácilmente cuantificables³². Muchas son las definiciones propuestas por diversos autores para definir el término de marcador tumoral. Según Van Nagell son “sustancias producidas selectivamente por las células de los tumores malignos y liberadas al exterior (torrente circulatorio u otros líquidos biológicos) en cantidades suficientes que permitan su dosificación³³”.

En la actualidad y desde el punto de vista del laboratorio clínico, el término de marcador tumoral, se aplica a toda sustancia de carácter bioquímico producida bien por las células tumorales, o por el organismo del huésped, y cuya presencia puede ser detectada en el suero u otros líquidos biológicos; comportándose como indicador, o señal a distancia de la presencia de la neoplasia³¹. En la práctica, el término marcador tumoral hace referencia a aquellas sustancias detectables en líquidos o tejidos corporales, especialmente en suero, que denotan el desarrollo de un tumor³⁴. Como sabemos, gran parte de los éxitos y mejoras en el tratamiento contra el cáncer dependen en gran medida del diagnóstico precoz del tumor.

Un marcador ideal, debe presentar una alta sensibilidad y especificidad que permita detectar realmente a los pacientes con cáncer y diferenciarlos de los sujetos sanos o de aquellos con patologías benignas. Por ello, las concentraciones de los mismos deberían de ser proporcionales a la masa del tumor y al grado de diferenciación del tumor. Sin embargo, lo que haría verdaderamente ideal a un marcador tumoral, sería que su concentración sérica fuera elevada aún en presencia de tumores de muy pequeño tamaño, o de exiguas masas residuales, lo que sin duda permitiría su aplicación en el diagnóstico precoz, o en la detección de recidivas³¹. También sería deseable, que en situaciones que predispongan a la oncogénesis o en enfermedades premalignas se asociara una alteración en los niveles séricos de los marcadores tumorales^{35,36}. Habitualmente suelen ser de ayuda al clínico como indicador de presencia, estado, riesgo o comportamiento futuro de un cáncer.

El criterio para aceptar o rechazar un marcador tumoral para uso clínico rutinario, depende de si el conocimiento de los niveles

de dicho marcador, en un paciente individual, puede de forma fiable ser utilizado para tomar decisiones que mejoren los resultados terapéuticos. Ello incluye el screening de un tumor primario, el diagnóstico diferencial entre diferentes neoplasias, el valor predictivo pronóstico de la recaída o del comportamiento evolutivo de la enfermedad o finalmente la monitorización de la respuesta a un tratamiento³⁴.

La utilidad clínica de un marcador tumoral debería contemplar: permitir el desarrollo de un test de “screening” o de diagnóstico precoz de un determinado tumor, en segundo lugar colaborar en el establecimiento de indicadores de pronóstico de ese tumor, en tercer lugar permitir clasificar a estos pacientes en esquemas terapéuticos protocolizados, en cuarto lugar realizar una adecuada evaluación del tratamiento oncológico y por último servir de indicador de recurrencia del tumor³⁷.

Desafortunadamente pocas son las sustancias utilizadas en la actualidad como marcadores tumorales que cumplan con todos estos requisitos. Por tanto, en la práctica clínica no existe el marcador ideal como tal, ya que en la mayoría de casos estas sustancias se detectan en sujetos sanos e incluso en altas concentraciones en patologías no neoplásicas³⁵.

3.2. CLASIFICACIÓN

Los marcadores tumorales pueden ser clasificados en dos grandes grupos:

3.2.1. Derivados del tumor (Tabla 3)

Son moléculas producidas por las propias células del tumor.

3.2.2. Asociados al tumor (Tabla 2)

Son sustancias producidas por el organismo del huésped en respuesta al desarrollo del tumor. Normalmente están presentes en la circulación y cuya concentración sérica se incrementa notablemente en enfermedades degenerativas, crónicas y obviamente en el cáncer.

TABLA 2: Asociados al tumor

Ferritina
Proteínas de fase aguda
β 2-microglobulina
Factor de Necrosis Tisular (TNF)
Receptores de Il-2
Inmunocomplejos

3.3. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se trata de interpretar los resultados cuantitativos y relacionarlos con una serie de hechos clínicos, puesto que de dicha interpretación, se van a derivar decisiones clínicas de gran importancia para el enfermo. Por el contrario, no se trata de interpretar resultados positivos (presencia de tumor) o negativos (ausencia de tumor).

TABLA 3: Derivados del tumor

Antígenos oncofetales	Alfafetoproteína (AFP). Antígeno carcinoembrionario (CEA). Sulfoglicoproteína. Antígeno oncofetal B. Antígeno oncofetal pancreático. Antígeno glial carcinofoetal. Antígeno asociado al sarcoma S2 y S3. Proteína ligada al DNA.
Hormonas	Adrenocorticotropa (ACTH). Hormona paratiroidea (PTH). Hormona antidiurética (ADH). Calcitonina. Gonodotrofina coriónica (β -HCG). Catecolaminas y derivados.
Enzimas e isoenzimas	Fosfatasa ácida próstática (PAP). Enolasa neuroespecífica (NSE). Fosfohexosaisomerasa (PHI).
Proteínas específicas	Antígeno específico prostático (PSA). Inmunoglobulinas. Antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC).
Citoqueratinas	Antígeno polipeptídico tisular (TPA) Antígeno polipeptídico específico tisular (TPS) CYFRA 21-1
Mucinas y otras glicoproteínas	Antígeno carbohidrato 125 (CA 125) Antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) Antígeno carbohidrato 50 (CA 50) Antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3) Antígeno carbohidrato 195 (CA 195) Antígeno carbohidrato 72.4 (CA 72.4) MCA BCM CA M26 CA M29 CA M43 Antígeno carbohidrato 242 (CA 242) Antígeno carbohidrato 549 (CA 549) Glicoproteína asociada a tumores definida por el anticuerpo monoclonal B 72.3 (TAG-72)
Oncogenes y productos derivados	ras myc src erb-B2/new p-53 ki-67

Para ello, se debe de establecer un protocolo estricto que contenga una serie de etapas bien definidas³¹ a la hora de valorar un marcador tumoral:

1. Comprobar la existencia de niveles anormalmente elevados del marcador en pacientes con neoplasias y ausencia de los mismos en sujetos sanos.
2. Establecer la relación entre niveles del marcador y presencia de tumores benignos u otros procesos patológicos.
3. Investigar la relación entre niveles del marcador, estadíos y variedades histológicas del tumor.
4. Comprobar el efecto del crecimiento del tumor sobre los niveles séricos del marcador y la velocidad de aumento o disminución de los mismos de acuerdo al aumento o descenso de la masa tumoral.
5. Valorar la posible relación del nuevo marcador con otros marcadores de uso establecido en es tumor.

Por todo ello, antes de utilizar un nuevo marcador sería necesario conocer las circunstancias que van a influir a la hora de realizar una correcta interpretación de los resultados.

3.4. APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Como ya hemos comentado, desgraciadamente muy pocos de los marcadores tumorales conocidos hoy en día pueden ser usados como parámetros útiles para el diagnóstico de neoplasias; y mucho menos utilizarlos como método de diagnóstico precoz tumoral. La función principal del marcador tumoral es la de ser utilizado como parámetro de confirmación del diagnóstico del cáncer, pero sobre todo para valorar la respuesta al tratamiento y como un indicador precoz de las recidivas locales o a distancia.

En la práctica clínica los marcadores tumorales pueden utilizarse en distintos tipos de situaciones:

3.4.1. Grupos de alto riesgo

Existen ciertos tumores malignos que se desarrollan con una gran incidencia en determinados grupos de sujetos. Por tanto, en el caso de que esta neoplasia sea productora de un determinado marcador tumoral, éste podría ser utilizado como método de diagnóstico precoz de la misma. Por ejemplo, en familiares de pacientes con carcinoma medular de tiroides, sería recomendable medir los niveles de calcitonina, ya que se ha demostrado la existencia de una transmisión autosómica dominante en el 25% de los pacientes³⁸.

3.4.2. Confirmación de sospecha

En aquellos pacientes con historia clínica sugestiva de padecer una tumoración maligna, la detección de niveles séricos elevados de un determinado marcador tumoral, confirmaría la sospecha clínica. Por ejemplo, en un paciente que presente anemia y sangre oculta en heces, con niveles séricos de CEA elevados, tiene una alta probabilidad de padecer un CCR.

3.4.3. En pacientes diagnosticados

Una vez conocida la existencia de un tumor maligno, el uso de los distintos marcadores tumorales va a depender en gran medida del estadio en que se encuentre el tumor.

3.4.3.1. Tumor en estadio locorregional

En este periodo, la neoplasia se encuentra limitada al órgano originario o en los ganglios linfáticos regionales. Existe una correlación entre el número de células productoras y los niveles séricos de marcador, por lo que se observan niveles séricos más

elevados en los estadios más avanzados de la enfermedad. En pacientes con cáncer de colon, se observan niveles séricos elevados de CEA en menos del 15% de los pacientes en estadio A de Dukes, en el 20-25% de los estadios B, en el 30-50% de los estadios C y entre el 80-90% de los estadios D³⁹.

3.4.3.2. Tumor en estadio de diseminación metastásica

La principal utilidad de los marcadores tumorales en esta etapa consiste en servir de ayuda para el control evolutivo de la enfermedad, permitiendo en cada momento valorar la eficacia de la terapéutica aplicada.

3.5. MARCADORES TUMORALES EN EL CCR

La incidencia cada vez más frecuente en nuestro medio de CCR, hace que los protocolos de seguimiento postoperatorio y de detección precoz de la recidiva tumoral adquieran gran importancia en el manejo de la neoplasia digestiva más frecuente⁴⁰⁻⁴².

Entre los métodos que se disponen para el diagnóstico de la recidiva se encuentran los llamados marcadores tumorales (MT) serológicos. Estas sustancias han sufrido un notable cambio gracias al descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, los cuales han puesto de manifiesto la posibilidad de contar con antígenos específicos de un tipo histológico y de ciertos estadios de diferenciación celular o tisular, que tienen una traducción clínica real. Al mismo tiempo, han puesto en evidencia la importancia de la expresión de ciertos antígenos de la membrana celular neoplásica que se relacionan con la respuesta inmunológica, la propensión a las metástasis y la capacidad de respuesta a la terapéutica.

Hoy en día, han proliferado una gran cantidad de nuevos marcadores que son epítomos definidos por su reactividad con anticuerpos monoclonales específicos y pueden estar presentes en diferentes moléculas transportadoras⁴³. Sin embargo, hay que decir que su especificidad clínica se encuentra disminuida, ya que también encontramos niveles elevados de diversos marcadores en situaciones tales como tabaquismo, ingesta de alcohol, enfermedades benignas, etc. De ahí la necesidad de desarrollar antígenos monoclonales específicos o asociados a tumores.

La determinación sérica de los marcadores no tiene valor en el diagnóstico de las neoplasias colorrectales, debido a su falta de

sensibilidad y especificidad; sin embargo, son herramientas útiles en la evaluación del pronóstico, valoración de la respuesta terapéutica y en la detección de enfermedad residual o recurrencia⁴⁴. El objeto de monitorización de los pacientes con CCR es proporcionar datos que ayuden a tomar decisiones clínicas. Las determinaciones seriadas de los marcadores tumorales pueden ser de ayuda al clínico como indicador de presencia, estado, riesgo o comportamiento futuro de un cáncer. Básicamente, la monitorización en el seguimiento post-quirúrgico es la principal utilidad clínica de los marcadores tumorales en el CCR.

Clásicamente, la determinación del CEA se ha utilizado en la monitorización del CCR⁴⁵⁻⁴⁸, aunque parece ser que el beneficio de dicho marcador en el seguimiento de estos pacientes está controvertido⁴⁹⁻⁵¹. Un buen número de nuevos marcadores tumorales, especialmente antígenos asociados al tumor, se han desarrollado en el campo de las neoplasias gastrointestinales en una búsqueda de complementar la falta de sensibilidad y especificidad que ha mostrado la determinación sérica del CEA.

Durante los últimos años han aparecido nuevas generaciones de marcadores tumorales, basados en mucinas, para los cánceres gastrointestinales. Entre ellos, incluimos a numerosos antígenos carbohidratados como el CA 50⁵², CA 19.9⁵³, CA 195⁵⁴ y el CA 242⁵⁵, los cuales inicialmente mostraron ser valiosos en el cáncer pancreático y también se ha comprobado su valía como marcadores en el CCR. Cuando se usan en combinación con el CEA, el CA 19.9 y el CA 195 han mostrado tener mejores resultados en el CCR⁵⁶⁻⁵⁸.

En un trabajo realizado por el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Reina Sofía se evaluó el papel del CA 195 junto con

el CEA y el CA 19.9 en el carcinoma de colon y gástrico, concluyendo que la asociación de marcadores tumorales permite obtener mejores sensibilidades, manteniendo especificidades adecuadas^{59,60}.

Respecto al CA 242, estudios recientes han mostrado que tiene una sensibilidad más alta que el CA 50 en el CCR primario y menos falsos positivos en enfermedades hepáticas benignas^{55,61}. En el CCR primario el uso adicional del CA 242 mejora la sensibilidad de diagnóstico comparado el CEA, y el CA 242 se ha mostrado útil como complemento en la monitorización del CEA de pacientes que recibían quimioterapia para metástasis hepáticas^{62,63}.

También hay que hacer mención al grupo de las citoqueratinas, en el que encuadramos, entre otras, al antígeno polipeptídico tisular (TPA) y el fragmento soluble de la citoqueratina 19 (CYFRA 21-1). El TPA es una proteína de membrana que se encuentra en una gran cantidad de neoplasias humanas^{64,65}. Por su parte, el CYFRA 21-1 es un nuevo marcador que mide en suero un fragmento de la citoqueratina 19. Las citoqueratinas constan de filamentos intermedios del citoesqueleto de las células epiteliales y pertenecen al grupo de marcadores de proliferación⁶⁶.

En la década de los 80 apareció un nuevo marcador definido por el anticuerpo monoclonal B72.3 y determinada glicoproteína asociada a los tumores-72 (TAG-72)^{67,68}. Esta glicoproteína es un marcador de amplio espectro, presentando elevaciones en diversos tumores, 50% en el carcinoma de mama y 85-95% en los carcinomas de colon, páncreas, estómago, pulmón y ovarios⁶⁹⁻⁷¹.

No obstante, su sensibilidad tampoco supera a la observada con el empleo del CEA.

A pesar de la proliferación de nuevos marcadores tumorales, la determinación del CEA continúa siendo el marcador de elección en la evaluación de pacientes con CCR. Pasaremos a continuación a ver algunas características de los marcadores incluidos en el presente estudio.

3.6. ANTIGENO CARCIGENOEMBRIONARIO (CEA)

3.6.1. Descripción

El antígeno carcinoembrionario (CEA), descrito en primer lugar en 1965 por Gold y Freedman⁷², es una glicoproteína soluble en ácido perclórico e insoluble en etanol, con un peso molecular aproximado de 180 Kda, compuesta por una cadena peptídica única y un componente carbohidrato variable. La porción carbohidratada contiene fructosa, manosa, galactosa, N-acetil-glucosamina, ácido siálico y trazas de N-acetil-galactosamina. El principal grupo de aminoácidos está formado por asparragina y ácido aspártico^{73,74}. Se han atribuido a las variaciones en el contenido de ácido siálico la heterogeneidad antigénica. No obstante, se sabe que la propiedad antigénica reside en la subestructura proteica, ya que la eliminación de gran parte de la porción carbohidratada no afecta a la actividad antigénica de la molécula^{48,75}.

El CEA puede considerarse como una glicoproteína normal en las células epiteliales y las diferencias entre tejidos normales o neoplásicos es cuantitativa más que cualitativa^{73,76}. Se ha comprobado que el CEA se relaciona con las inmunoglobulinas y que es una molécula fijada a la membrana celular, planteándose que su concentración en suero no solo refleje la masa tumoral, sino también la actividad proliferativa. Asimismo, por pertenecer a la familia de proteínas de membrana, interviene en la adhesividad tumoral. Hostetter y cols⁷⁷ han señalado el papel del CEA como factor de adhesión para las células tumorales circulantes, facilitando la formación de metástasis hepáticas. También se atribuye al CEA cierto papel en la progresión de adenoma a carcinoma, y en las funciones de reconocimiento intercelular⁷⁸⁻⁸³.

3.6.2. Incremento de los niveles plasmáticos de CEA

El CEA se encuentra en tejido tumoral de colon y en sus equivalentes tisulares embrionarios, no sólo durante el primer trimestre de la gestación, sino aún después del nacimiento. Inicialmente, este producto celular fue descrito como marcador sensible y específico para neoplasias, especialmente del tracto gastrointestinal. Estudios posteriores han comprobado que el CEA se encuentra sobreexpresado en los adenocarcinomas primitivos del tubo digestivo, pulmón, mama, vejiga, ovario y tiroides⁸⁴. Sobre los niveles de CEA sérico influyen una serie de factores fisiológicos, como el sexo (las mujeres presentan menor frecuencia de elevación del CEA que los varones), la edad, el peso corporal, el hábito tabáquico (los niveles de CEA son mayores en fumadores)⁸⁵⁻⁹¹. Para algunos autores como Touitou y col⁹², el ritmo circadiano interviene en los valores del CEA plasmático, encontrándose más elevado al final de la jornada.

Varios grupos han presentado elevaciones en CEA sérico en patologías hepáticas no tumorales, tales como hepatitis agudas y crónicas, dentro de estas últimas, especialmente las cirróticas, donde la elevación del CEA, probablemente esté relacionada con la disfunción hepatocelular que conlleva pobre metabolismo. También se han descrito elevaciones en alcoholismo y en colagenopatías. En otras patologías digestivas, como úlcera péptica, pancreatitis aguda y crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, también se encuentran elevados los valores plasmáticos de CEA sin asociarse a neoplasia. Del mismo modo, en las situaciones de alteración de la función renal, sobre todo en insuficiencia renal crónica, se han descrito elevaciones de los niveles séricos de CEA no asociadas a otra patología⁹³⁻¹⁰⁰. De la misma manera, en patología pulmonar, fundamentalmente cuando

existe infección y en enfermedades benignas de la mama¹⁰¹, especialmente en mastopatías proliferativas, también se han registrado elevaciones de los niveles del marcador^{47,102}.

Las personas sanas tienen concentraciones detectables de CEA circulante. El intervalo de “cutt-off” que es utilizado comúnmente en la mayoría de los centros, es el comprendido entre 2.5 y 6 ng/ml. El estudio de Herbeth y Bagrel⁸⁶ contaba con dos series de sujetos aparentemente sanos; del 85 al 87% tenían niveles del CEA por debajo de 2.5 ng/ml, y cuando el nivel de corte se colocaba en 5 ng/ml, entre el 95 y 98% de los sujetos mostraron valores inferiores^{46,73,103,104}.

3.6.3. Utilidad clínica en el CCR

3.6.3.1. Diagnóstico preoperatorio

Actualmente el CEA no puede ser usado como test de “screening” para patología neoplásica colorrectal, porque no posee ni la sensibilidad ni la especificidad necesaria para discriminar entre tumores malignos localizados y enfermedades benignas, según las recomendaciones de la EGTM (*European Group on Tumor Markers*)¹⁰⁵. La especificidad del CEA para identificar CCR ocultos es alta, pero su sensibilidad es muy baja¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Incluso en situaciones de CCR documentado en estadios A y B de Dukes lo más habitual es que no existan niveles elevados. Aún tomando el más favorable de los valores de sensibilidad obtenidos por diversos autores, solo el 26% de pacientes con enfermedad localizada potencialmente curable muestran niveles superiores a 5 ng/ml.

Como hemos comentado, en los estadios precoces del CCR (estadios A y B de Dukes) lo más habitual es que no existan

niveles elevados, mientras que en estadios más avanzados de la enfermedad (C y D de Dukes) los niveles de CEA están generalmente elevados^{109,110}. Por lo tanto, hoy por hoy no puede utilizarse la determinación de CEA para el “screening” del CCR¹¹¹.

Por otra parte, los niveles de CEA están elevados en un 95% de los pacientes con tumores bien diferenciados, mientras que en adenocarcinomas pobremente diferenciados sólo lo está en un 30%¹¹². Los pólipos colónicos son precursores de carcinoma invasivo y generalmente no se asocian con elevación sérica del CEA. Tampoco el CEA se muestra útil para distinguir localmente entre pólipos invasivos de lesiones benignas. Pero sí es cierto que en pacientes en seguimiento por poliposis colónica, una elevación de los niveles del CEA de 5 veces el límite de la normalidad sugiere de manera clara la presencia de neoplasia^{46,113}.

El estudio de Sugamo y col¹¹⁴ pone de manifiesto que en la determinación de CEA en heces de pacientes con sospecha de CCR, se observa un aumento del marcador en las muestras fecales de casi el 50% de los casos, aunque no se ha obtenido una rentabilidad clínica que justifique su uso rutinario.

3.6.3.2. Valor pronóstico de las determinaciones preoperatorias

Las concentraciones preoperatorias de CEA sérico se correlacionan directamente con el grado de diferenciación histológica y con el estadio patológico¹¹⁵⁻¹¹⁹. También se observa que existe una significativa correlación negativa entre los niveles elevados de CEA y la supervivencia del paciente¹²⁰⁻¹³⁰. Según Bakalakos y col¹³¹, un CEA < 30 ng/ml fue asociado a una supervivencia media de 34.8 meses, mientras que para un CEA > 30 ng/ml la supervivencia era de 22 meses. Varios estudios han

demostrado que niveles elevados de CEA sérico son indicativos de peor pronóstico, incluso dentro del mismo estadio^{112,132}.

Así pues, según la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) como la *European Group on Tumor Markers* (EGTM), recomiendan la determinación preoperatoria del CEA, ya que proporciona información pronóstica. Además, la determinación del CEA antes de la resección es de ayuda para valorar la supervivencia postoperatoria^{133,134}.

En el año 2000, la *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference* (AJCCPFCC) sugirió que la determinación sérica del CEA se sumaba al sistema TNM para el CCR¹³⁵. También un grupo de expertos patólogos americanos consideró que los niveles séricos preoperatorios de CEA pertenecían a la categoría I de los factores pronósticos del CCR. Los factores de la categoría I también incluían la extensión local del tumor valorada patológicamente (sistema TNM), metástasis a nódulos linfáticos regionales, invasión de vasos sanguíneos o linfáticos, y seguimiento del tumor residual tras cirugía curativa¹³⁶.

El valor del CEA preoperatorio tiene utilidad clínica en la prevención de recurrencias, siendo un factor pronóstico independiente del estadio de Dukes en numerosos estudios. En un estudio del *National Surgical Adjuvant Breast and Project* (NSABP) con 945 pacientes, un valor de CEA preoperatorio > 2.5 ng/ml incrementó el riesgo de recurrencia en 1.62 veces en pacientes con estadio B de Dukes; si el valor preoperatorio era > 10 ng/ml, el riesgo se incrementaba en 3.25 veces¹³⁷.

El intervalo libre de enfermedad es igualmente más corto en los pacientes con CEA preoperatorio elevado¹¹⁰. Herrera y col encuentran que, mientras el 83% de pacientes con CEA preoperatorio elevado recidivan en un periodo de 18 meses, sólo el 35% de aquellos con CEA normal lo hacen en el mismo periodo¹³². El estudio de Goslin y col¹¹² no logró relacionar el nivel sérico de CEA y el intervalo libre de enfermedad en estadios precoces de CCR (A y B de Dukes), aunque sí vieron que existía relación con las recidivas de pacientes en estadio C.

Forones y col¹³⁸ evaluaron los niveles preoperatorios de CEA y la frecuencia de recurrencias. Observaron que existía un 56% de pacientes que tenían elevación del CEA preoperatorio a los que les apareció enfermedad recurrente en el transcurso de un año de seguimiento. De este modo, concluyeron que hoy en día el estadio tumoral es la variable pronóstica de mayor valor en el CCR, mientras que el CEA preoperatorio puede proporcionar una información adicional en el pronóstico de estos pacientes.

Los trabajos de Moreno Carretero y col¹³⁹, y Fernández Fernández y col¹⁴⁰, fijaron su objetivo en encontrar un parámetro de valoración anatomopatológica que pudieran tener una correlación con los niveles preoperatorios del CEA. Ello podría añadir un dato más de utilidad al clínico desde el punto de vista pronóstico, en aquellos pacientes que por diferentes motivos, especialmente la cirugía de urgencias, no se determinó el CEA preoperatorio. Los grupos de estudio de Moertel y Sener han encontrado correlación significativa entre la carga tumoral y la penetración en la pared intestinal, observándose valores séricos más elevados cuanto mayor es la primera y cuanto más penetra la neoplasia en la pared^{141,142}.

El estudio de Finlay y col¹⁴³ pone de manifiesto que la determinación de CEA sérico preoperatorio no tiene correlación con la presencia de enfermedad oculta diseminada (micrometástasis), que es la principal causa de recidiva no identificada en el acto quirúrgico.

Por otra parte, Scott y col¹⁴⁴ no encontraron relación entre los niveles séricos de CEA y el patrón de ploidia del DNA tumoral, aunque parece ser que puede jugar un papel complementario con otros análisis. Sin embargo, Rognum¹⁴⁵ observó que los pacientes con aneuploidia presentaban concentraciones más elevadas del CEA.

Diversos estudios han demostrado que existen otras variables que influyen en los niveles del CEA como es la localización del tumor; así en tumores de colon izquierdo, el incremento del marcador tumoral es mayor que en los del colon derecho^{110,146}. Igualmente Sugarbaker²⁸ observó que la obstrucción intestinal por sí, elevaba la concentración del CEA en pacientes con CCR, aunque estos valores séricos se reducían con la posterior descompresión.

3.6.4. Seguimiento post-operatorio y monitorización del CEA

Una elevación mantenida y progresiva de los niveles séricos del CEA en un paciente afecto de CCR después de una intervención quirúrgica, aparentemente exitosa, indica recurrencia tumoral. Después de una resección quirúrgica completa, los niveles elevados de CEA preoperatorio se sitúan dentro de los límites de la normalidad, en un período entre 1 y 4 meses^{147,148}. Si los niveles séricos de CEA no disminuyen pensaremos que la resección fue incompleta o que ya existe enfermedad metastásica¹⁴⁹. Por el contrario, en los pacientes en que si se

produce esta disminución del marcador, aumenta el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global¹⁴⁷⁻¹⁵².

Se han descrito varios parámetros para predecir la recurrencia del CCR apoyados en la monitorización de los niveles de CEA séricos, como son:

1. La elevación por encima de un “cutt-off”.
2. La elevación por encima de una tasa específica previamente determinada.
3. El “tiempo de doblaje” (cuanto menor es el tiempo en el que el CEA duplica su valor, más aumenta la probabilidad de recurrencia).

Por tanto, la determinación seriada de CEA sérico nos permite la posibilidad de tratamiento en estadios precoces de recurrencia en el CCR, y a su vez, facilitar la identificación de pacientes que se beneficiarían de un “second-look” quirúrgico o de la realización de técnicas de imagen, como la tomografía con emisión de positrones (PET). Habitualmente, la elevación de CEA sérico precede algunos meses al inicio de la clínica y, en casi el 50% de los casos, se constituye como el primer signo de recurrencia. Pero, desgraciadamente, solo un 15% de pacientes que recurren tras cirugía curativa tienen una recidiva local susceptible de resección curativa. No obstante, del total de elevaciones del CEA, entre el 60-90% corresponden a recurrencia o progresión de la enfermedad, pudiendo beneficiarse de la identificación e instauración precoz de un tratamiento, aunque las lesiones no sean resecables¹⁵³⁻¹⁶⁰.

El valor de la monitorización del CEA sérico postoperatorio es un punto actual de controversia entre los autores. En un metaanálisis con 3.283 pacientes, Bruinvels y col¹⁶¹ demostraron

un incremento en la supervivencia en los pacientes que se realizaba una vigilancia estrecha, así como un mayor número de pacientes subsidiarios de cirugía de rescate con intención curativa, y un mayor porcentaje de recurrencias asintomáticas. La diferencia en supervivencia en el grupo de seguimiento estrecho fue únicamente significativa cuando la determinación de CEA se realizaba de forma rutinaria.

Por el contrario, un estudio de la Sociedad de Cirugía Oncológica¹⁶² y en otro ensayo randomizado realizado también en Finlandia¹⁶³ no han encontrado diferencias significativas entre la monitorización estrecha, incluyendo el CEA, y el diagnóstico de la recidiva mediante la sintomatología.

En cuanto al seguimiento postoperatorio de la enfermedad, existen estudios que constan de programas de seguimiento intensivos que combinan la determinación del CEA y la utilización la TC (tomografía computarizada)¹⁶³, obteniéndose una reducción en las tasas de mortalidad^{165,166}. La realización combinada de TAC a los 3-12 meses y la determinación del CEA a los 3-6 meses, demostró una gran reducción de la mortalidad ($p = 0.002$). El seguimiento intensivo se asoció a una detección temprana ($p = 0.001$). Figueredo y col¹⁶⁷ concluyeron que la recurrencia asintomática fue significativamente más común en pacientes con un seguimiento más intensivo. Según Renehan y col¹⁶⁸, la determinación del CEA tiene mayor coste-efectividad que el seguimiento convencional con radiología.

Las guías de la ASCO han recomendado que la determinación del CEA se haga cada 3 meses durante el primer año y luego anualmente; y la TAC de tórax y abdomen podría realizarse cada tres años del tratamiento primario en pacientes

que tienen alto riesgo de recurrencia y podrían ser candidatos a una cirugía curativa. La TAC pélvica podría realizarse en pacientes con cáncer rectal, especialmente en aquellos que tienen varios factores pronósticos, incluyendo a los que no han sido tratados con radiación¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

En base a estas consideraciones, un grupo de expertos de la *American Society Clinical Oncology*¹⁷², elaboró las siguientes recomendaciones para el uso clínico del CEA:

1. No se recomienda la detección del CEA como método de screening del CCR.
2. El CEA puede ser determinado en el preoperatorio como factor predictivo de recidiva tumoral pero como dato aislado es insuficiente para determinar la necesidad o no de un tratamiento adyuvante.
3. Si se considera que la resección de metástasis hepáticas pudiera estar indicada, se recomienda la monitorización del CEA postoperatorio cada 2-3 meses, durante los primeros dos años. Una elevación del CEA sin confirmación de la recidiva por otros métodos no justifica la indicación de un tratamiento quimioterápico.
4. Los datos actuales son insuficientes para considerar la determinación del CEA como único parámetro de monitorización de la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, las elevaciones del CEA en las 2 primeras semanas de seguimiento quimioterápico deben de ser interpretadas con precaución. Ante una elevación temprana de los niveles de CEA, hacer una reevaluación y considerar como posible causante de dicha elevación la estrategia terapéutica aplicada. La quimioterapia puede elevar de forma transitoria los niveles del

CEA, así una elevación del CEA no se consideraría como evidencia de enfermedad en progresión, si es inmediatamente tras la aplicación de la quimioterapia¹⁷³. La asociación de quimioterapia con elevación de los niveles de CEA puede estar relacionada con cambios inducidos en la función hepática por el tratamiento¹⁷⁴.

El empleo de quimioterapia de forma sistemática a pacientes asintomáticos produce una mejoría significativa de la supervivencia en los próximos 6 meses¹⁷⁵. Existen estudios que hacen referencia a la calidad de vida. Así pues, mientras más temprana sea la aplicación de la quimioterapia en pacientes asintomáticos con enfermedad avanzada más efectos adversos aparecerían, pero mejoraría su calidad de vida¹⁷⁶. Con la aparición de nuevos y más potentes agentes quimioterápicos para el CCR avanzado, se consiguen resultados aceptables en pacientes ancianos¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Recientemente se ha ensayado la determinación asociada de CEA sérico junto al antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y su relación con la progresión tumoral. Los resultados son prometedores en cuanto a la utilidad de esta estrategia de monitorización¹⁸⁰.

3.7. ANTIGENO CARBOHIDRATADO 19.9 (CA 19.9)

3.7.1. Descripción

El antígeno carbohidratado 19.9 (CA 19.9) fue descrito en 1.979 por Koprowski y col¹⁸¹ a partir de cultivo de la línea celular SW 1116 de carcinoma de colon¹⁸². Posteriormente se obtuvo un anticuerpo monoclonal, específicamente dirigido frente al antígeno, llamado 1116 NS 19.9. Así el antígeno colon-específico fue renombrado como CA 19.9 este antígeno ha sido identificado como una sialosil-fucosil-lactotetraosil ceramida, que corresponde al grupo sanguíneo Lewis^a sializado¹⁸³.

3.7.2. Incremento de los niveles plasmáticos de CA 19.9

El CA 19.9 se halla presente en diversos tejidos fetales y del adulto sano, encontrándose en el tracto gastrointestinal en las llamadas “célula globet” y en las células que revisten los canalículos biliares y pancreáticos^{184,185}, si bien hay que indicar su ausencia en los individuos Lewis^a negativo, aproximadamente el 6% de la población, por carecer de la fucosiltransferasa necesaria para la síntesis del antígeno. En la población sana se observan en general niveles inferiores a las 37 U/mL, nivel empleado por la mayoría de grupos como límite superior de la normalidad⁵³.

Diversos autores han señalado la elevación de CA 19.9 en diversas enfermedades benignas. En general son las enfermedades hepatobiliares las que presentan un mayor porcentaje de falsos positivos, señalándose la participación del hígado y la vía biliar en la metabolización y eliminación del antígeno. Frecuentemente se han encontrado falsos positivos en tres enfermedades biliares, pancreatitis agudas y crónicas, y cirrosis hepática con insuficiencia metabólica.

En situaciones de ictericia obstructiva no neoplásica, que muchas veces plantea problemas de diagnóstico diferencial con neoplasias hepatobiliares y pancreáticas, se han descrito elevaciones moderadas en los niveles séricos de CA 19.9. Factores relacionados con la ictericia, como la inflamación o el éxtasis biliar, pueden originar daño en los conductos biliares y pancreáticos, motivando una liberación del marcador presente en estos tejidos. Los niveles de CA 19.9 retornan a su rango normal tras la liberación de flujo biliar por técnicas quirúrgicas o endoscópicas¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

También son frecuentes los incrementos de este marcador en pacientes con pancreatitis, apareciendo en un 16% de estos pacientes sin que se asocie a presencia de neoplasia. Sin embargo, cuando la concentración sérica de CA 19.9 es mayor de 120 U/mL, aún en el contexto de una pancreatitis, se refuerza la hipótesis de existencia de un carcinoma pancreático^{53,100,189-191}.

En pacientes trasplantados de hígado, se apreció que en situaciones de rechazo se producía una elevación de los niveles séricos de CA 19.9, más alta cuanto más precoz era el episodio de rechazo. Por lo tanto, el CA 19.9 podría ser considerado como indicador de respuesta inmune o producto de reacción inflamatoria del injerto¹⁹².

En relación a la patología tumoral, el antígeno CA 19.9 muestra niveles séricos bajos en pacientes con neoplasias extradigestivas y elevaciones significativas en pacientes con CCR y más aún en casos de adenocarcinomas gástricos o pancreáticos^{53,193}.

El CA 19.9 tiene una sensibilidad y especificidad del 75% y 90%, respectivamente, para el diagnóstico de adenocarcinomas pancreáticos. En cuanto al cáncer de colon y gástrico la especificidad es muy buena (>95%) pero la sensibilidad es insuficiente^{194,195}.

Este marcador muestra valores séricos elevados también en fases iniciales de diversas neoplasias, pero sólo el 17% de los CCR asintomáticos tienen valores elevados de CA 19.9 por encima de 37 U/mL¹⁹⁶. Los valores del marcador tumoral se correlacionan bien con el estadio de la enfermedad neoplásica en cánceres de páncreas, colon y gástricos.

3.7.3. Utilidad clínica en el carcinoma de colon

El antígeno CA 19.9 ha sido utilizado profusamente en diversas neoplasias gastrointestinales, incluyendo el CCR. En relación a otros marcadores, como el CEA, es evidente que la sensibilidad del CA 19.9 es más baja, especialmente en estadios iniciales, y no puede ser considerado como marcador ideal en el CCR. Asimismo, se observa un incremento del CA 19.9 cuando se utiliza para el diagnóstico precoz de recidivas, teniendo una sensibilidad inferior a la observada con el CEA. No obstante, múltiples estudios han apoyado su utilidad, especialmente en combinación con CEA¹⁹⁶⁻²⁰⁶.

3.7.4. Diagnóstico preoperatorio

Algunos autores han indicado que la determinación sérica preoperatoria de CA 19.9 en el CCR podría aportar una información adicional sobre el curso de la enfermedad^{46,195}. La supervivencia se correlaciona con el nivel inicial de CA 19.9, observándose que en pacientes con niveles inferiores a 37 U/mL presentan mayor índice de supervivencia que los pacientes con

niveles elevados a ese “cut-off”⁴⁴. Por lo tanto, el principal uso de la determinación sérica de CA 19.9 previa a la cirugía es pronóstico, asociándose niveles elevados preoperatorios con pobre pronóstico²⁰⁷.

En este tipo de neoplasia, los niveles séricos del marcador se relacionan con la extensión de la enfermedad, así en estadios iniciales se detectan incrementos del antígeno en únicamente el 10-30% de los casos, elevándose en presencia de metástasis hasta el 60-70%^{204,208,209}. Varios estudios han correlacionado los niveles séricos de CA 19.9 con los estadios de Dukes, observando cifras más elevadas del marcador en casos de enfermedad más avanzada, sobre todo en estadios C y D²¹⁰⁻²¹³.

Otro estudio reciente ha comparado los valores de reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva (PCR), alfa 1 antitripsina (AAT) y alfa 1 glicoproteína ácida (AAG), con los marcadores tumorales CEA y CA 19.9, encontrando una correlación significativa entre los niveles séricos de la AAG y el CA 19.9 en el estudio preoperatorio del CCR²¹⁴.

3.7.5. Seguimiento post-operatorio y monitorización

En el seguimiento post-operatorio de los pacientes con CCR los niveles séricos de CA 19.9 sufren una disminución por debajo del rango de la normalidad tras la resección quirúrgica⁵³. El CA 19.9 es útil para la monitorización de pacientes durante el postoperatorio. Su incremento puede indicar enfermedad recurrente varios meses antes (una media de 3 meses) de la reaparición de la sintomatología^{194,213}.

Su determinación aislada no tiene utilidad. La combinación de CEA y CA 19.9 ha demostrado en varios estudios que puede

elevar el rendimiento diagnóstico^{194,196-206}, de cada uno de ellos aisladamente.

3.8. ANTÍGENO CA-125

3.8.1. Descripción

Glicoproteína de alto peso molecular, es un antígeno definido por el anticuerpo monoclonal OC125 descrito por Bast en 1981²¹⁵. El CA-125 no es un marcador específico tumoral, sino que es una glucoproteína (mucina) sintetizada tanto por células normales como malignas que derivan del epitelio celómico. En el momento actual la introducción de otros anticuerpos monoclonales como el M-11 ha aumentado la especificidad de la prueba, pero el límite superior de la normalidad que Bast²¹⁶ había propuesto que fuera 35 U/ml se ha ampliado con la introducción de estos anticuerpos a un rango entre 30-60 U/ml²¹⁷.

3.8.2. Incremento de los niveles plasmáticos de CA-125

El CA-125 se sintetiza en el epitelio celómico y por tanto se encuentra en estructuras tan variadas como el mesotelio de la pleura y del peritoneo, el miocardio, el pericardio o el epitelio mülleriano (trompa de Falopio, endocervix y fondo vaginal). Cualquier proceso que produzca irritación de alguna de estas estructuras hace que se eleven los niveles séricos del CA-125.

El CA-125 está ampliamente aceptado como marcador en la evaluación del carcinoma de ovario, a pesar de las limitaciones que plantea por su sensibilidad y también por la falta de especificidad^{218,219}; ya que existe un 60% de casos con carcinoma de ovario en estadio I que cursan con cifras normales de este marcador²¹⁸. Sin embargo, es muy raro que el CA-125 sea negativo en presencia de carcinomas de ovario en estadios avanzados, su positividad viene dada por la masa tumoral y su consiguiente irritación peritoneal, la diseminación tumoral y el metabolismo del marcador.

Resulta llamativo comprobar que este marcador puede estar elevado en procesos fisiológicos del endometrio, como ocurre en el primer trimestre del embarazo, en el postparto, más rara vez en la menstruación y en casos de endometriosis²¹⁸⁻²²³. Por otra parte, diversos estudios previos han demostrado que los niveles séricos de CA-125 no aumentan en personas fumadoras²²⁴. Aparte de la elevación del CA-125 en suero, también se han encontrado niveles elevados de dicho marcador en fluidos libres de pacientes con enfermedades benignas, ascitis neoplásicas, derrames pleurales, líquido amniótico, leche materna y fluidos seminales²²⁵⁻²³¹.

Los procesos patológicos del hígado engloban enfermedades que cursan con una gran elevación del CA-125²³². El 67% de los enfermos con cirrosis sin ascitis tienen elevación del CA-125; también está elevado en la hepatitis vírica, granulomatosis hepática y en la hepatitis crónica alcohólica. El dato de mayor interés de este marcador en relación con la patología hepática es que en el 100% de los enfermos con cirrosis y ascitis está elevado el CA-125 constituyendo una de las situaciones que cursan con cifras más altas de este marcador, sin que haya una neoplasia²³³.

Haga y col²³⁴ realizaron un estudio que consistió en evaluar el significado clínico de los niveles séricos del CA-125 en pacientes con cánceres del aparato digestivo. Observaron que el CA-125 era de utilidad para diferenciar entre cánceres digestivos de enfermedades benignas digestivas (pancreatitis aguda y crónica, colelitiasis, úlcera péptica, cirrosis y hepatitis), ya que en carcinoma de páncreas y en hepatocarcinoma existían niveles elevados del marcador, mientras en las patologías benignas la elevación fue ligera. Otras de las conclusiones fue que era útil en el diagnóstico del carcinoma de páncreas, especialmente cuando se complementa con el CA 19.9. Sin embargo, tiene gran cantidad

de falsos negativos en el cáncer gástrico y en el CCR, sugiriendo que este marcador tumoral no es de ayuda en manejo de estos cánceres.

3.8.3. Utilidad del CA-125 en el diagnóstico diferencial

La determinación del CA-125 podría ser útil en el diagnóstico diferencial de los tumores con diseminación peritoneal o abdominal del primario desconocido. Sin embargo, existen muchas neoplasias que cursan con elevación del CA-125. La gran cantidad de falsos positivos originados por la presencia de otros tumores que cursan con elevación del CA-125 limita su utilidad como proceder en el diagnóstico diferencial de la carcinomatosis abdominal de primario desconocido. No obstante, se sabe que cuando la diferencia en relación entre los niveles de CA-125 y CEA es inferior a 20 a 1 (respectivamente) el diagnóstico orienta a que la neoplasia primaria esté en el tracto gastrointestinal^{218,233-235}.

3.8.4. Seguimiento post-operatorio y monitorización del CA-125

El objetivo de la determinación del CA-125 en el seguimiento postoperatorio de una paciente con carcinoma de ovario es detectar precozmente una recurrencia. La determinación del CA-125 en el seguimiento puede adelantar el diagnóstico de la recurrencia (antes de ser evidenciada por medios radiológicos) entre 1 y 17 meses, con una mediana de 3-4 meses²³⁵. Sin embargo, no sabemos si su determinación contribuye a aumentar la supervivencia de los pacientes^{218,236}.

Existen otras situaciones que originan falsos positivos y falsos negativos del marcador CA-125 en cáncer de ovario. Por ejemplo, en las primeras semanas tras la laparotomía este marcador puede estar elevado sin presencia de enfermedad neoplásica. También puede haber un aumento de falsos negativos

en pacientes con tumor residual mínimo por un incremento de ciertos factores de crecimiento, pudiendo elevar la expresión del marcador²³⁷. Otra utilidad potencial del CA-125 es la monitorización de la respuesta al tratamiento con citotostáticos en pacientes con carcinoma de ovario en estadios avanzados^{218,235}.

La determinación del CA-125 también es útil para diferenciar carcinoma de páncreas de pancreatitis crónica, cuando el diagnóstico clínicamente es dificultoso, mostrando niveles más elevados el marcador cuando se trata de la neoplasia. También el CA-125 se puede emplear para diferenciar el hepatocarcinoma de la cirrosis y la hepatitis; al realizar un seguimiento se observa que los valores del marcador en la cirrosis y en la hepatitis no se incrementan demasiado, mientras que en los casos de cáncer si lo hacen²³⁴.

Así pues, la determinación del CA 125 no está indicada en el diagnóstico del tumor ovárico. Sin embargo, presenta un interés clínico considerable en:

- El diagnóstico diferencial de los tumores de ovario.
- La evaluación de la eficacia del tratamiento inicial.
- La detección precoz de las recidivas y las metástasis.
- La decisión acerca de aplicar la cirugía de control (*second look*).
- Y el seguimiento a largo plazo de los pacientes en remisión

3.9. ANTÍGENO POLIPÉPTIDO TISULAR (TPA)

3.9.1. Descripción

El antígeno polipeptídico tisular (TPA) fue descubierto en 1957 por Björklund y col²³⁸ utilizando suero de caballo frente la porción insoluble de las células tumorales. Dentro del grupo de las citoqueratinas, el TPA detecta las citoqueratinas 8, 18 y 19.

3.9.2. Incremento de los niveles plasmáticos de TPA

Los estudios iniciales demostraron que este antígeno era un marcador tumoral ampliamente distribuido en un largo grupo de carcinomas derivados de diferentes órganos^{239,240}, aunque inicialmente fue considerado indicador del crecimiento de los carcinomas de origen epitelial.

El TPA es una citoqueratina que puede ser identificada en diversos fluidos biológicos^{241,242} y en tejidos normales altamente proliferativos (tejidos fetales o placentarios)^{240,243}. Actualmente el TPA es de utilidad en los tumores de mama²⁴⁴, colon²⁴⁵, tracto gastrointestinal²⁴⁶, pulmón²⁴⁷ y tracto genitourinario²⁴⁸.

El TPA se puede encontrar en la práctica totalidad de los animales, e incluso en especies tan lejanas como los peces²⁴⁹. En este sentido, hay que destacar que los niveles séricos más bajos se encuentran en el caballo que es, precisamente, el animal más utilizado para la producción de anticuerpos frente al TPA del hombre²⁴⁰.

Ocasionalmente es posible encontrar elevaciones séricas de TPA en individuos sanos y, sobre todo, en pacientes afectos de enfermedades infecciosas agudas (gripe, infecciones urinarias, respiratorias o en la hepatitis)^{250,251}. En general, en estas

enfermedades agudas existe una fuerte tendencia hacia la vuelta a la normalidad de los niveles de TPA cuando el paciente se recupera del proceso infeccioso.

El cut-off del TPA por técnicas radioinmunológicas (RIA) es de 120 U/L, y por métodos inmunoradiométricos (IRMA) sería de 90 U/L, obteniéndose un buen equilibrio entre sensibilidad y especificidad²⁴⁹⁻²⁵³.

3.9.3. Significación clínica

El primer estudio significativo, acerca de la utilidad del TPA en clínica oncológica, fue realizado en 1973 por Björklund y col²⁴³ evidenciando diferencias significativas entre pacientes con cáncer metastásico y sujetos libres de enfermedad. Resultados que coincidían con los publicados posteriormente en 1978 por Menéndez-Botet y col²⁴⁶.

Lüthgens²⁵³ en 1979 realizó el primer ensayo clínico sobre la utilidad del TPA en una población constituida por 191 sujetos sanos (donantes de sangre) y por 101 pacientes afectados de diversos procesos neoplásicos, confirmando los resultados de Björklund y Menéndez-Botet^{246,254}.

El nivel de TPA en fluidos humanos fue estudiado por Badger²⁵⁵ en pacientes con cáncer, cirrosis, fallo cardíaco y tuberculosis; los resultados demostraron que la concentración de TPA era mucho mayor en líquido ascítico que en sangre u orina, y que el 59% del total de los pacientes cancerosos con ascitis tenían niveles más elevados de TPA que los afectados por los otros procesos.

Determinaciones de la tasa de TPA en orina de sujetos afectados de cáncer comparadas con los niveles de este antígeno en

orina de sujetos sanos demostraron que existían diferencias significativas²⁴⁷; así la principal aplicación de este método radica en el estudio diagnóstico del carcinoma de vejiga^{256,257}.

Como conclusión decir que la determinación sérica del TPA es de utilidad tanto como valor pronóstico²⁵⁸ como de supervivencia especialmente en el carcinoma de vejiga. También se puede utilizar para la monitorización de la respuesta al tratamiento, como seguimiento post-operatorio para la detección temprana de recaída tumoral²⁵⁹ y como marcador de proliferación.

3.10. CYFRA 21-1

3.10.1. Descripción

El Cyfra 21-1 es un nuevo marcador que mide en suero un fragmento soluble de la citoqueratina 19^{260,261}. Las citoqueratinas son filamentos intermedios del citoesqueleto de las células epiteliales, proporcionan la dureza característica de la mayoría de los tumores malignos y pertenecen al grupo de marcadores de proliferación²⁶³.

Bioquímicamente son polipéptidos con especificidad para cada tipo celular. El epitelio escamoso expresa las citoqueratinas 7,8, 9 y 19. Desde los años 90 existe la posibilidad de medir mediante radioinmunoensayo el fragmento soluble de la citoqueratina 19 en suero, utilizando anticuerpos monoclonales para su detección. Utilizando los anticuerpos monoclonales KS19.1, unido a fase sólida, y BM 19.21, marcado con I¹²⁵, se ha desarrollado la técnica para poder medir el marcador tumoral Cyfra 21-1²⁶³.

3.10.2. Significación clínica

La concentración sérica del Cyfra 21-1, se eleva ante la presencia de carcinomas escamosos, pero igual que sucede con el CEA también puede elevarse en situaciones no tumorales. El valor umbral en suero, para personas sanas, es de 3,0 ng/mL.

Varios estudios han intentado establecer la utilidad de la determinación de Cyfra 21-1 en la monitorización del carcinoma broncogénico, pero los resultados no mejoran los del CEA y NSE empleados en el carcinoma de células pequeñas²⁶³⁻²⁶⁷. También ha sido utilizado en el carcinoma uterino^{268,269} y en los carcinomas de cabeza y cuello²⁷⁰. En estos últimos, los valores séricos del Cyfra

21-1 se relacionaron con el estadio, la extensión local (T) y extensión regional (N) de la enfermedad; así pues, muchos autores concluyen en que el Cyfra 21-1 aparece como marcador de masa tumoral, y dada la relación del volumen con el estadio tumoral, se relacionaría indirectamente con el pronóstico²⁷⁰⁻²⁷².

En la actualidad existen muy pocos estudios significativos y concluyentes del empleo del Cyfra 21-1 en patología tumoral gastrointestinal por tener poca sensibilidad^{264,265}. Solamente es de utilidad para la selección de pacientes con enfermedad avanzada, la monitorización de recurrencias tumorales y como indicador pronóstico²⁷³.

3.11. OTROS BIOMARCADORES

3.11.1. Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es el prototipo de reactante de fase aguda y un marcador de inflamación sistémica. Es producida por el hígado tras estimulación fundamentalmente de la IL-6 y de la IL-8, cuya secreción se inicia a las 4-6 de la estimulación y alcanza un pico a las 36 horas. Tiene una media de concentración normal en sujetos sanos de 0.8 mg/L, y aunque varía con la edad, se considera una concentración normal de 0,3 mg/L a 5 mg/L. Se le han descrito numerosos efectos anti y pro-inflamatorios durante la infección²⁷⁴. La PCR se utiliza con frecuencia en los servicios de Urgencias para el diagnóstico del DAA. Sin embargo, la mayoría de los estudios hacen referencia a la PCR en el diagnóstico de la apendicitis y muy pocos en el resto de etiologías.

Su relación con el cáncer, fundamentalmente con el CCR y el cáncer de pulmón, ha sido revisada por diversos autores^{278,279}. Sus niveles plasmáticos están frecuentemente elevados en pacientes con cáncer y se ha mostrado como un indicador del potencial maligno del tumor, y predictor pronóstico²⁸⁶⁻²⁸⁹. Además, en individuos sanos de la población general, los niveles elevados de PCR se asocian a un mayor riesgo futuro de cáncer^{299,305}. McMillan y col²⁸⁷ demostraron que su elevación sérica en pacientes con CCR se asocia con mayor riesgo de recurrencia y peor resultados tras la cirugía²⁸⁷⁻²⁹⁹.

Ha sido utilizada como marcador de isquemia intestinal^{280,281}. Boermeester et al²⁸¹ hallaron que niveles > 50 mg/ml tienen valor predictivo en el diagnóstico de diverticulitis aguda y ha sido propuesto también como marcador diagnóstico en la apendicitis aguda^{282,283}, además de en la valoración en general del abdomen

agudo^{284,285}. En un estudio doble ciego sobre pacientes con apendicitis aguda, Asfar et al²⁷⁵ informaron de una sensibilidad y especificidad de la PCR de 86,6% y 93,6%, respectivamente. Llegaron a la conclusión que un valor normal de PCR probablemente indica un apéndice no inflamado. Además la combinación con el conteo de leucocitos y neutrófilos incrementa la sensibilidad y especificidad, siendo entonces muy improbable el diagnóstico de apendicitis^{276,277}. Sin embargo, para otros autores la PCR, aun teniendo alta sensibilidad y especificidad, no puede descartar con total seguridad el diagnóstico de apendicitis²⁷⁸. En otro trabajo se correlacionó el nivel de PCR con tres grupos de pacientes operados con la sospecha clínica de apendicitis: apendicectomía de apéndice normal, apendicitis simple y apendicitis complicada (perforada o gangrenosa). Se comprobó la relación directa con la complejidad de la misma al igual que con la determinación del conteo de leucocitos y neutrófilos. En cualquier caso, ninguno de estos test tiene un 100% de seguridad diagnóstica e incluso los tres combinados tienen una sensibilidad de 95.3%, una especificidad de 91.5% y un valor predictivo positivo de 95.3%²⁷⁹.

Globalmente en el diagnóstico de otras causas de abdomen agudo, la PCR tiene más baja sensibilidad (79%) y especificidad (64%), con un punto de corte de la misma de 5 mg/L²⁸⁰. Además, parece que la determinación aislada de PCR en estos casos, no discrimina con seguridad entre las causas de DAA tributarias de cirugía y otras autolimitadas, que podrían ser tratadas de forma conservadora²⁸¹.

Un reciente estudio relacionó los niveles PCR con los hallazgos de la tomografía computerizada (TC) en pacientes con DAA en un servicio de urgencias²⁸². En pacientes con sospecha clínica de DAA y niveles de PCR inferiores a 5 mg/L (punto de corte) la TC

abdómino-pélvica fue patológica aproximadamente en el 50% de los casos. Es decir que los niveles en rango de normalidad de PCR no descartan una etiología quirúrgica de DAA confirmada por TC. Además sólo cifras altas de PCR mayores de 130 mg/L se asocian a un alto número de TC con patología abdominal aguda, pero con una sensibilidad del 31.4% y una especificidad de un 90.5% y un área bajo curva ROC de 0.78, datos similares a los obtenidos con el conteo de neutrófilos. Con la limitación de que se trata de un estudio retrospectivo, los autores concluyen que los niveles normales de PCR no excluyen la necesidad de realizar un TC ante la sospecha clínica de DAA.

Por otra parte, la PCR se ha implicado en los procesos de revascularización²⁸³. Sin embargo, en el diagnóstico de la isquemia mesentérica como causa del DAA, los niveles de PCR no parecen distinguir entre obstrucción intestinal simple y obstrucción con estrangulación tanto en modelos experimentales como en clínicos^{284,285}.

Esta baja rentabilidad diagnóstica de la PCR en el diagnóstico del DAA en urgencias, podría ser explicada porque su rendimiento para discriminar pacientes con y sin sepsis es sólo moderado²⁸⁶. La razón de esta baja capacidad para discriminar pacientes con o sin infección podría derivar de diferentes aspectos: (1) la lenta cinética de los niveles de PCR después de la aparición de la infección, (2) la PCR puede aumentar durante la infección de poca relevancia clínica y no siempre es representativa de la gravedad de la misma, y (3) la PCR se eleva después de etiologías no infecciosas tales como el trauma, la cirugía o enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide^{287,288}.

La concentración de PCR puede constituir un buen aliado para refinar el diagnóstico de DAA. No obstante, no se puede establecer

un punto de corte que lo excluya, o que en caso de negatividad de las otras pruebas complementarias, nos obligue a pensar en realizar una laparotomía. La determinación seriada de PCR sí que podría tener gran interés tanto en la confirmación de la infección, como en la monitorización del tratamiento antimicrobiano en el control de la misma en el área de observación o cuidados intensivos²⁸⁹.

En la actualidad no existen muchos estudios que hayan evaluado la utilidad de la PCR en Urgencias para procesos abdominales^{285,305} y no hemos encontrado ninguno que analizara estos parámetros en la obstrucción intestinal en el ámbito de urgencias.

3.11.2. Lactato deshidrogenasa (LDH)

Por su parte, la elevación sérica de LDH se ha observado en el infarto colónico³⁰⁰, con un pico máximo a las 12 horas y también se ha mostrado como marcador pronóstico del tamaño y extensión tumoral en el melanoma³⁰¹ y en el CCR^{302,303}. La mayoría de los pacientes con cáncer en estadios tempranos de la enfermedad tienen valores normales de LDH, mientras que en etapas avanzadas, algunos pacientes presentan valores elevados y otros no³⁰². Abaza et al³⁰³ demostraron que los valores plasmáticos medios de LDH y de PCR eran significativamente mayores en los pacientes que en los controles, y que los niveles variaron significativamente con las etapas del tumor, de manera que se normalizan en casos con evolución favorable, y la supervivencia a los 2 años es mejor en los pacientes con valores normales de PCR y de LDH.

4. Prótesis Metálicas Autoexpansibles

4.1. GENERALIDADES

Como ya hemos tratado en el capítulo correspondiente, la obstrucción intestinal por CCR representa entre un 15 y un 20% de los casos diagnosticados y su manejo hoy está aún no bien definido^{306,307}.

En las últimas décadas se han publicado números trabajos sobre el uso de endoprótesis del colon en la obstrucción por CCR obstructivo. Sin embargo incluso hoy día, el papel de las endoprótesis en el CCR no ha sido claramente establecido. Se ha utilizado de forma profiláctica en pacientes que van a recibir quimioterapia por CCR obstructivo, como puente a la cirugía programada, como único tratamiento en pacientes con CCR obstructivo y alto riesgo quirúrgico y, como paliación en caso de enfermedad avanzada.

En un principio las endoprótesis se aplicaron en el tracto gastrointestinal para paliación de estenosis esofágicas y coledocianas, siendo su uso más limitado en otros tramos del aparato digestivo. Las primeras endoprótesis fueron diseñadas para el tratamiento de las obstrucciones esofágicas y consistían en tubos largos de materiales plásticos, relativamente inflexibles, rígidos y difíciles de colocar, con lo que no eran aplicables al colon por sus tortuosidades y angulaciones.

Keen y col³⁰⁸ fueron los primeros en usar endoprótesis en el colon. Aplicaron con éxito un tubo de toracotomía que era más flexible y pequeño, proporcionando un alivio temporal de la obstrucción previo a la cirugía definitiva.

Una prótesis ideal en la obstrucción colónica sería aquella que fuese flexible, atraumática, fácil de insertar por vía rectal y que pueda expandirse en el colon. Estas características han sido incorporadas a las nuevas prótesis metálicas autoexpansibles (PMA). El colon tiene un mayor calibre y es un órgano más largo que hace que sea más fácil el diseño y la aplicación de un endoprótesis. Por el contrario, el intestino tiene sus propias características anatómicas (angulaciones, tortuosidades) que hacen más complicada la progresión de la endoprótesis.

4.2. TIPOS DE ENDOPRÓTESIS

Una gran variedad de prótesis traqueo-bronquiales, esofágicas y vasculares se han utilizado en las obstrucciones intestinales colónicas. El primer caso descrito de colocación de una prótesis a nivel colorrectal como tratamiento de una estenosis neoplásica a dicho nivel fue publicado por Dohmoto y colaboradores en 1991³⁰⁹. Fue el pionero en el empleo de esta técnica, utilizó tubos de plástico (Cook, Bloomington, IN) insertados mediante endoscopia. Estas antiguas prótesis eran difíciles de manejar, ya que al ser rígidas y su superficie lisa, eran propensas a la migración pero, sin embargo, no sufrían oclusión por crecimiento del tumor en su interior.

Pronto comenzaron a aparecer las primeras publicaciones incluyendo series cortas de pacientes con resultados alentadores en cuanto al éxito técnico y clínico del procedimiento y, a su vez, con una baja tasa de complicaciones^{310,311}.

Sin duda, las altas tasas de morbilidad y mortalidad de la cirugía urgente en el paciente obstruido por CCR que se comunicaban en aquellos momentos³¹², hicieron que la posibilidad de disponer de una alternativa terapéutica no quirúrgica, con

menor morbimortalidad, suscitara un gran interés. Así en la segunda mitad de la década de los noventa, la indicación de la colocación de una prótesis en el paciente con obstrucción neoplásica aguda de colon se encuentra totalmente establecida³¹³.

La primera prótesis metálica autoexpansible (PMA) fue la Z-stent (Wilson Cook) diseñada por Gianturco para uso en estenosis vasculares, y descrita por Wright y col en 1985³¹⁰⁻¹³. Consistía en una endoprótesis flexible, más fácil de desplegar que las antiguas prótesis rígidas, que permitía la peristalsis a continuación pero que usualmente estrechaba la luz intestinal y favorecía el crecimiento tumoral en su interior. Las prótesis no cubiertas se han usado en pacientes como puente a la cirugía y menos como tratamiento paliativo, ya que se han descrito obstrucciones precoces a los 45-90 días³¹¹.

Existen dos tipos de prótesis metálicas: balón-expansibles y autoexpansibles, ambas pueden estar recubiertas o no recubiertas. Las primeras han de ser colocadas en la estenosis y posteriormente ser dilatadas con balón.

Hoy en día, las PMA más frecuentemente utilizadas son las diseñadas en forma de malla y cuyo componente básico fundamental es una aleación de níquel y titanio (nitinol)³¹²⁻¹⁴, a la que se pueden sumar otros metales para conferirle mayor visibilidad y fuerza radial. Tienen un efecto memoria térmica, ya que una vez colocadas adoptan su forma preformada teniendo una ventaja sobre las prótesis de acero inoxidable, y es que no requieren dilatación posterior.

En general no existen diferencias entre las prótesis cubiertas y las no cubiertas con una mayor tasa de migración en las prótesis

cubiertas (21.3% vs 5.5%) y una mayor tendencia al crecimiento del tumor dentro de la prótesis en las no cubiertas (0.9% vs 11.4%)^{315,316}. El diámetro de la prótesis debe ser de al menos 24 mm pues diámetros inferiores se asocian a más migración. En cuanto a la longitud se estima que deben sobrepasar la lesión al menos en 2 cm^{317,318}.

Las prótesis se pueden colocar por vía endoscópica o por radiología intervencionista dirigidos por una guía. Los resultados son similares con ambas técnicas con una ligera mayor tasas de éxitos con la técnica combinada. De hecho la mayoría de las prótesis se colocan en la actualidad por una técnica mixta^{319,320}.

4.3. INDICACIONES DE LAS PRÓTESIS METÁLICAS

Las endoprótesis en el CCR obstructivo tienen cuatro recomendaciones principales³²¹.

- Tratamiento paliativo definitivo en casos de neoplasias muy avanzadas.
- Tratamiento descompresivo como paso previo a la cirugía (puente a la cirugía definitiva).
- Como único tratamiento en pacientes con CCR obstructivo y alto riesgo quirúrgico.
- Tratamiento profiláctico en pacientes con CCR que van a recibir tratamiento adyuvante.

En general no se recomienda la colocación de prótesis de forma profiláctica en casos de carcinoma de colon debido a las potenciales complicaciones de su colocación. Sólo estarían indicadas en casos de síntomas de obstrucción intestinal y hallazgos endoscópicos o radiológicos de estenosis maligna³²².

Por otra parte, ni la edad (>70 años) ni el riesgo del paciente determinado por el ASA (ASA \geq III) afecta al resultado de la colocación de prótesis en varios estudios observacionales³²³, aunque son factores de riesgo bien conocidos de mortalidad postoperatoria en la obstrucción por CCR³²⁴. Por todo ello, en pacientes con cáncer de colon obstructivo potencialmente curable pero de alto riesgo quirúrgico (edad >70 años y ASA \geq III) la prótesis de colon podría considerarse una alternativa a la cirugía urgente.

Por otra parte en los casos de obstrucción por cáncer de colon proximal (al ángulo esplénico), la resección quirúrgica urgente se considera la opción terapéutica de elección con o sin anastomosis ileocólica primaria. En estos casos los estudios sobre utilización de prótesis son más escasos, generalmente retrospectivos y con resultados desiguales³²⁵.

La prótesis de colon puede constituir una alternativa para los pacientes con obstrucción de colon por neoplasias extracolónicas. En general la tasa de resultados positivos tanto técnicos como clínicos son aceptables aunque inferiores a la neoplasia primaria de colon. Por lo tanto se debe considerar como opción de tratamiento en estos pacientes cuya supervivencia es muy limitada³²⁵.

La obstrucción del colon también puede producirse por causas benignas como la diverticulitis aguda. Este hecho puede ocurrir entre un 4% y 8% de los casos en los que se realizó colocación de prótesis como puente a la cirugía definitiva^{326,327}. Además, se han observado hasta un 2% de casos de carcinomas colónicos subyacentes en pacientes diagnosticados previamente

de diverticulitis³²⁸. En general la colocación de una prótesis en estos casos está contraindicada por el riesgo de perforación³²⁹.

4.3.1. Tratamiento paliativo de la obstrucción maligna de colon

En pacientes con CCR avanzado la colocación de una prótesis de colon probablemente sea la mejor opción terapéutica mejorando la calidad de vida de los pacientes y evitando el sufrimiento añadido de una colostomía.

Dos metaanálisis recientes, que incluyen tanto estudios randomizados y no randomizados, han comparado la prótesis con la cirugía como paliación en la obstrucción de colon maligna^{322,330}. Ambos demostraron que las endoprótesis son seguras y con tasas de eficacia similares a la cirugía (93 vs 100%). Además, la endoprótesis se asocia a menor estancia hospitalaria con un menor tiempo en el inicio del tratamiento adyugante (16 vs 33 días), sin diferencias en morbimortalidad.

La eficacia de las endoprótesis en la carcinomatosis con obstrucción intestinal, probablemente sea inferior a la conseguida en pacientes sin carcinomatosis (éxito de 83 vs 93%), sin que se descarte como tratamiento paliativo en esta circunstancia³³⁰.

Por otra parte, ha sido tema de debate el hecho de que en los pacientes tratados de forma paliativa con prótesis, la quimioterapia pudiera asociarse a complicaciones. En este sentido, varios estudios retrospectivos han constatado un incremento en el riesgo de perforación (17%-50%) en pacientes tratados con bevacizumab (agente antiangiogénico)^{331, 332}.

Un metaanálisis que trata de determinar factores de riesgo de perforación en una población heterogénea, encuentra que la

quimioterapia con bevacizumab se asocia a un incremento de perforación comparado con pacientes que reciben otro tipo de quimioterapia o que no reciben adyuvancia (12.5%, 9% y 7% respectivamente)³³³. Todo ello parece indicar que las prótesis no deben indicarse como tratamiento paliativo en pacientes que van a recibir agentes antiangiogénicos.

Por otra parte la quimioterapia paliativa incrementa la supervivencia con lo que podría aumentar las complicaciones de las prótesis del colon al disminuir el tamaño tumoral, como por ejemplo la migración de la prótesis. Estos hallazgos se han confirmado en algunos estudios retrospectivos sin que hasta ahora se haya modificado la indicación paliativa en estos casos frente a la cirugía urgente^{334, 335}.

4.3.2. Tratamiento “puente” de la obstrucción aguda de colon

El tratamiento puente significaría que la obstrucción intestinal sería resuelta por la endoprótesis lo que permitiría una cirugía reglada probablemente en una mejor situación clínica.

La diferenciación entre la cirugía paliativa y cirugía puente en el caso de una obstrucción intestinal maligna puede ser aclarada con el diagnóstico por imagen mediante TAC, hoy día fácilmente disponible, lo que permitiría tomar decisiones en cuanto a tipo de prótesis o cirugía.

Hay numerosísimos trabajos que analizan los resultados de las endoprótesis como puente a la cirugía, muchos de ellos randomizados y más recientemente, varios metaanálisis³³⁶⁻³⁴³. La media de éxito en la colocación de prótesis fue del 76,9% (rango de 46,7 a 100%). La mayoría de los metaanálisis muestran resultados favorables a las endoprótesis como puente a la cirugía

programada en términos de morbilidad postoperatoria, tasas de anastomosis primarias conseguida (67.2% vs 55.1%, $P < 0.01$) y menor número de estomas permanentes (9% vs 27.4%, $P < 0.01$) comparadas con el grupo de cirugía urgente.

Todos estos datos favorables a las endoprótesis deben ser balanceados con los resultados oncológicos a largo plazo para lo cual sólo hasta recientemente no se han tenido resultados claros como los que se recogen tres recientes estudios controlados³⁴⁴⁻³⁴⁶. En estos se pone de manifiesto la existencia de una mayor recurrencia local para los casos tratados con endoprótesis sin que esto parezca afectar a la supervivencia global probablemente por el escaso número de pacientes incluidos.

Esta mayor tasa de recurrencia probablemente sea debido a fenómenos de microperforación que se podrían producir tras la colocación de la prótesis en el colon. En los casos donde se ha producido una perforación durante la colocación de la prótesis la tasa de recidiva local alcanza el 83% como se refleja en los datos del estudio multicéntrico Dutch Stent-in 2³⁴⁶.

Por lo tanto, los riesgos oncológicos de las prótesis deben ser adecuadamente balanceados con los riesgos de la cirugía urgente. Debido a que no se ha demostrado una menor mortalidad postoperatoria de la cirugía urgente frente a la prótesis como puente a la cirugía y, esta sí parece tener un impacto en la seguridad oncológica (mayor recurrencia local), el uso de la prótesis de colon no debe recomendarse como tratamiento estándar para pacientes con cáncer de colon izquierdo obstructivo potencialmente curable. No obstante, podría considerarse como alternativa en pacientes de alto riesgo quirúrgico como sería

aquellos con una edad superior a los 70 años y con un riesgo quirúrgico ASA \geq III³⁴⁷.

- Valorar el efecto de la obstrucción intestinal produce sobre los principales marcadores tumorales (MT) empleados en el carcinoma colorrectal (CCR).
- Valorar si con la introducción de métodos no quirúrgicos de descompresión intestinal se podrían modificar los niveles séricos preoperatorios de dichos MT, lo que alteraría su valor inicial en el seguimiento de dichos pacientes.

- Valorar el estado de los niveles basales de los marcadores tumorales (MT) determinados en pacientes con obstrucción intestinal por CCR.
- Comparar los distintos MT en el CCR obstructivo con el no obstructivo.
- Comparar los distintos MT entre el CCR obstructivo y la obstrucción intestinal no neoplásica.
- Determinar si la liberación de la obstrucción por métodos no quirúrgicos altera los niveles plasmáticos de los MT.
- Determinar si existen diferencias de los distintos MT entre el CCR obstructivo y no obstructivo mediante su determinación seriada tras la intervención quirúrgica.

En este bloque de material y método se describirá en un primer apartado los aspectos más destacados del cálculo del tamaño muestral, el diseño del estudio, la selección de pacientes y la toma de muestras. Un segundo apartado se dedicará al estudio serológico, diferenciando los distintos tipos de análisis y marcadores. Se describirá en cada MT el principio y protocolo del ensayo realizado. En el tercer apartado se detallará la aplicación de las endoprótesis. Por último, se expondrá la metodología estadística aplicada.

5.1. TAMAÑO MUESTRAL, DISEÑO DEL ESTUDIO, SELECCIÓN DE PACIENTES Y MUESTRAS

5.1.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico observacional y longitudinal en el que participaron pacientes procedentes de un solo centro. El trabajo se llevó a cabo de acuerdo con la buena práctica clínica y los principios éticos de la declaración de Helsinki, siendo aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS) de Córdoba. Además, se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Se han evaluado diferentes MT determinando las posibles modificaciones producidas por la obstrucción intestinal per se, así como por la liberación de la misma por métodos no quirúrgicos mediante la colocación de una endoprótesis, como se detallará en profundidad a lo largo de la metodología. Igualmente se han determinado esos mismos marcadores tumorales en pacientes con CCR no obstructivo y en pacientes tratados por obstrucción intestinal de causa benigna.

A los 4 grupos de pacientes se les realizó una nueva determinación de marcadores tumorales tanto en el postoperatorio inmediato (a la semana) como tardío (al mes).

5.1.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

5.1.2.1. Criterios de inclusión

Se han incluido todos aquellos pacientes que presentaron los siguientes criterios:

1. Pacientes con clínica sugestiva de obstrucción intestinal distal: distensión abdominal, cierre intestinal, dolor abdominal de carácter cólico y vómitos.
2. Radiología simple de abdomen sugestiva de obstrucción de colon: dilatación del marco cólico con una zona de interrupción brusca de la imagen aérea, así como la ausencia de aire distal.
3. Radiología baritada mediante enema opaco: estenosis parcial o completa al paso de la columna de bario, irregular y sugestiva de obstrucción neoplásica.
4. Confirmación histológica, una vez operado el paciente, del carácter neoplásico de la obstrucción del colon.

5.1.2.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes con carcinomas colorrectales que provoquen obstrucción intestinal por crecimiento extraluminal del propio tumor.
2. Pacientes con carcinoma colorrectal que además tengan alguna situación patológica que pueda modificar los niveles de los marcadores tumorales como:

- Hepatopatías agudas y crónicas.
- Enfermedades biliopancreáticas:
 - Obstrucción biliar.
 - Pancreatitis aguda y crónica.
 - Cáncer de páncreas.

- Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa)
- Diverticulitis.
- Insuficiencia renal.
- Neuropatía crónica.
- Otros carcinomas: gástrico, duodenal.

5.1.2.3. Pacientes

Se han evaluado todo los pacientes con obstrucción intestinal sugestiva de tener su origen en el colon que han ingresado en el HURS en el periodo comprendido entre los años 2001-2002.

De los 49 pacientes evaluados con tales características, 2 fueron excluidos por presentar hepatopatía, 2 por presentar insuficiencia renal crónica y 1 por rechazar participar en el estudio.

Por lo tanto, se ha completado el estudio con 44 pacientes, de los cuales 36 fueron de causa neoplásica por CCR y 8 obstrucciones intestinales de causa no tumoral.

De estos 36 pacientes, 12 pacientes fueron intervenidos de forma urgente de obstrucción intestinal por CCR; a 6 pacientes se les colocó con éxito una endoprótesis que liberó la obstrucción y permitió la preparación intestinal e intervención en un 2º tiempo; y

los 18 pacientes restantes pertenecían al grupo control de CCR No obstructivo que se intervinieron de forma programada.

La colocación de la endoprótesis se les propuso a todos los pacientes con CCR obstructivo. Se desestimó en 7 pacientes pues demoraría de forma no recomendada la cirugía, 1 paciente rechazó ese procedimiento y en otros 7 pacientes la estenosis no pudo ser franqueada por lo que se intervinieron con carácter urgente.

A continuación analizamos de forma independiente el grupo de pacientes con CCR obstructivo que se han intervenido de forma urgente y que a partir de ahora llamaremos grupo IV, y el grupo de pacientes con CCR obstructivo a los que se les colocó una endoprótesis liberando la obstrucción lo llamaremos a partir de ahora grupo III.

Así pues, los grupos se conformaron de esta forma:

- Grupo I: pacientes con CCR intervenidos de forma reglada y que no debutaban con obstrucción.
- Grupo II: pacientes que presentaban una obstrucción intestinal de causa no neoplásica.
- Grupo III: pacientes con obstrucción intestinal por CCR a los cuales se les colocaba una endoprótesis preoperatoria que permitía la resolución del cuadro obstructivo hasta que se realizaba la cirugía programada.
- Grupo IV: pacientes con obstrucción intestinal por CCR que se intervienen de forma urgente.

Pacientes del Grupo I

En este grupo se incluyeron un total de 18 pacientes consecutivos con el diagnóstico de CCR no obstructivo que se intervenían de forma programada.

Pacientes del Grupo II

En este último grupo se incluyeron 8 pacientes consecutivos de obstrucción intestinal benigna.

Pacientes del Grupo III

En el grupo II de 6 pacientes con CCR obstructivo sometidos a endoprótesis y posterior cirugía reglada.

Pacientes del Grupo IV

Un total de 12 pacientes presentaron obstrucción intestinal por CCR que se intervinieron de forma urgente.

5.1.2.4. Mantenimiento básico de los pacientes

Todos los pacientes se han mantenido en idénticas condiciones de tratamiento y nutrición de base.

- En los pacientes con CCR obstructivo se han mantenido con sueroterapia en forma de suero glucosalino a razón de 30-40 ml/kg/día en función del estado de hidratación y la función renal. Igualmente se corrigieron los trastornos iónicos detectados. A todos los pacientes se les administró un antibiótico de amplio espectro.
- En el grupo sometido a la colocación de endoprótesis preoperatorio, grupo III, se realizó el mismo ajuste de

sueroterapia y se comenzó la tolerancia a líquidos a las 24 horas de la inserción de la prótesis, reanudando con posterioridad la ingesta oral mediante una dieta exenta de residuos.

- En el grupo III, la intervención definitiva se realizó a los 7 días de la liberación de la obstrucción intestinal.
- En el grupo IV se realizó preparación anterograda del colon previa a la cirugía con fosfato de disódico y se sometió a dieta sin residuos preoperatorio.
- En el grupo II, obstrucciones benignas, se realizó el mismo aporte de sueroterapia que en los grupos III y IV.
- En el postoperatorio se mantuvo la sueroterapia en iguales condiciones, evitándose la nutrición parenteral.
- Como antibiótico se ha utilizado un antibiótico de amplio espectro que cubría Gram – y anaerobios (Augmentine® 1 gr iv cada 8 horas).

5.1.2.5. Parámetros analizados

Todas las determinaciones se realizaron en los siguientes momentos para los grupos I, II y IV: preoperatorio, al 7º día de la cirugía y a los 30 días de la intervención. Para el grupo III, además se realizó otra determinación a los 7 días después de la colocación de la endoprótesis.

TABLA 4: Extracción de muestras

GRUPO I	1 ^a .- Previa a la cirugía 2 ^a .- En el 7º día post-cirugía 3 ^a .- En la 4ª semana post-cirugía
GRUPO II	1 ^a .- Previa a la cirugía 2 ^a .- En el 7º día post-cirugía 3 ^a .- En la 4ª semana post-cirugía
GRUPO III	1 ^a .- Previa a la colocación de la endoprótesis 2 ^a .- En el 7º día tras la liberación de la obstrucción 3 ^a .- En el 7º día post-cirugía 4 ^a .- En la 4ª semana post-cirugía
GRUPO IV	1 ^a .- Previa a la cirugía 2 ^a .- En el 7º día post-cirugía 3 ^a .- En la 4ª semana post-cirugía

Los parámetros analizados incluyen:

- Peso y índice de masa corporal (BMI).
- Determinaciones sanguíneas: hemograma con fórmula y recuento, bioquímica, proteinograma.
- Determinación de Marcadores Tumorales (MT):
 - CEA
 - CA 19.9
 - CA 125
 - TPA
 - CYFRA 21-1
- Determinación de reactantes de fase aguda:
 - PCR
 - LDH

5.2. DETERMINACIONES EN SANGRE

Se obtuvieron muestras de sangre de todos los pacientes, a primeras horas de la mañana, generalmente entre las 8:00 y las 9:00 am, mediante punción venosa periférica. La extracción se realizó con el paciente en decúbito supino. La sangre se distribuyó en alícuotas de diferentes tubos de ensayo, según se precisara suero o plasma. Una vez extraídas las muestras sanguíneas se procedió a la centrifugación de las mismas durante 10 minutos, trasvasando posteriormente el suero a tubos de plástico. Se descartaron aquellas muestras que mostraron hemólisis, aparecían hiperlipémicas o con turbidez. Por último, las correspondientes alícuotas, se almacenaron a -20°C hasta la realización del ensayo.

I. INSTRUMENTACIÓN

A. Centrífuga

Las muestras recibidas se centrifugaron mediante el modelo J-6B de Beckman (USA). Este aparato permite aplicar entre 0 y 6000 revoluciones por minuto, posibilitando controlar la temperatura en su interior.

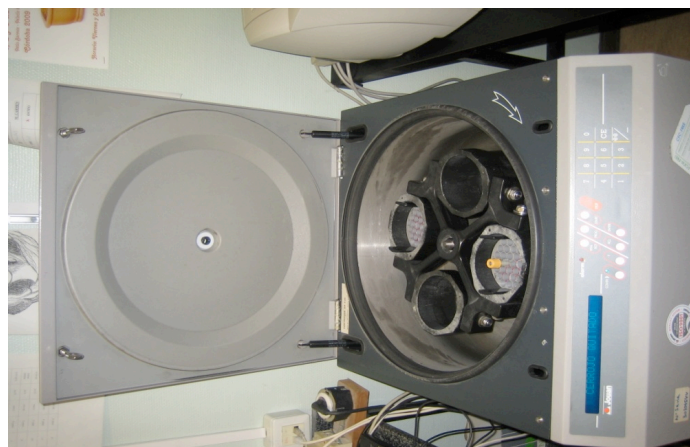


Fig. 1: Centrífuga

B. Contador de centelleo

Se ha utilizado un contador Cristal II Serie 5400, mod B5412 de la casa Packard Instrument Company, Inc (Camberra, Australia). Se trata de un sistema contador de centelleo de yoduro sódico de 17 x 30 milímetros para detección de emisión gamma, con posibilidad de contaje simultáneo de 12 muestras. Posee dos ventanas energéticas para ^{125}I y ^{57}Co . Se encuentra conectado a un sistema informático programable que ofrece la posibilidad de ejecutar con facilidad protocolos prefijados. Igualmente permite salida a impresora y a pantalla de video de 9 pulgadas.



Fig. 2: Contador de centelleo

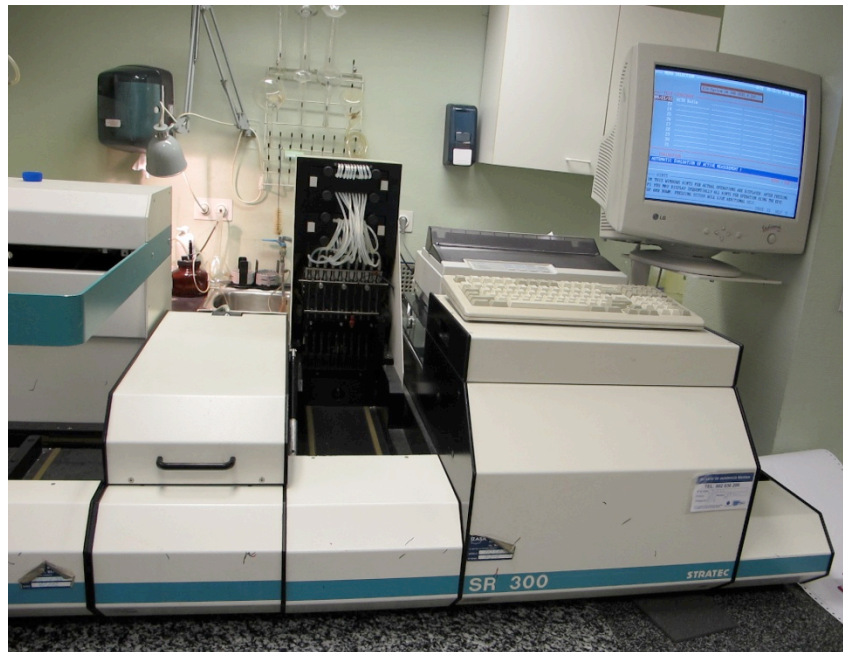


Fig. 3: Lavador y Contador

C. Pipeteador automático

El pipeteador utilizado ha sido Micro Lab, mod ML2200 de Hamilton Co. (Nevada, USA), equipado con el software Flexprep de IBM. Es un sistema automático de pipeteo para aplicaciones clínicas que permite elección de volumen con un rango entre 10 μ l y 20 ml. La precisión oscila entre 0.5 y 2 % (en función del volumen y de la pipeta utilizada). La exactitud tiene un rango entre 1-2 %.

D. Lavador automático

Se ha empleado un sistema automático de lavado para inmunoensayo Exec-Wash, mod M591-101 de Source Scientific System, Inc (California, USA). Este sistema es aplicable en aquellas determinaciones que requieren

separación por lavado, mediante protocolos fácilmente programables y seleccionables.

E. Agitadores

Se han utilizado dos tipos de agitadores en este estudio. El primero de ellos es un agitador rotatorio marca CIS-mix de CIS bio Internacional (Gif-sur-Yvette, Francia), con una órbita de 8 mm, con posibilidad de recibir dos gradillas de tubos y de selección de la velocidad entre 100 y 400 rotaciones/minuto. El segundo agitador es un aparato Multi-tube Vortex, mod 2061 de Scientific Manufacturing Industries (USA), que permite la adaptación de gradillas y velocidades entre 0 y 6 ciclos/segundo.



Fig. 4: Agitador

F. Baño térmico

Utilizado para incubaciones. El empleado en nuestro estudio ha sido el modelo 6320100 P Selecta de la casa Unitronic (España), con movimiento de agua y rango de selección de temperaturas digital entre 32 y 100°C.

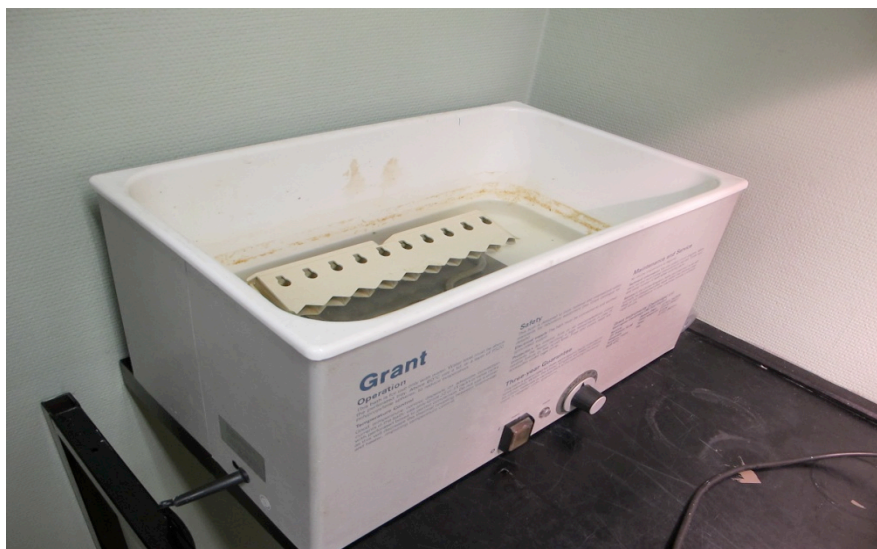


Fig. 5: Baño térmico

G. Pipetas y puntas

Se han empleado pipetas mecánicas marca Pipetman, modelos P20, P100 y P200 de la casa Wilson Medical Electronics (Villiers-Le-Bel, Francia), equipadas con puntas de pipeta tipo Wilson de polipropileno de tamaño C20 y C200.



Fig. 6: Pipetas



Fig. 7: Pipeteador manual

H. Congelador

Para el almacenamiento de las alícuotas se ha empleado un congelador convencional tipo arcón de la marca Fagor, capaz de mantener temperaturas de -30° .

II. DETERMINACIONES SÉRICAS

A. DETERMINACIÓN DE CEA

Hemos utilizado el kit ELSA 2-CEA (Cis bio Internacional. Gif-sur-Yvette, Francia).

a) Principio

El ensayo se apoya en el principio de técnica “sándwich” en fase sólida. Los anticuerpos monoclonales se preparan contra sitios antigénicos de la molécula de CEA. El primero de ellos está absorbido sobre la fase sólida (Tubo ELSA). El segundo anticuerpo, marcado con ^{125}I , se utiliza como trazador.

Las moléculas de CEA presentes en las muestras y en los estándares son capturadas en “sándwich”, siendo el exceso de trazador eliminado en la etapa de lavado, permaneciendo en el tubo ELSA únicamente el complejo anticuerpo absorbido/antígeno/ anticuerpo marcado.

b) Contenido del Kit comercial

- a) Tubos ELSA, con anticuerpo monoclonal en exceso fijado e inmovilizado en el fondo del tubo.
- b) Anticuerpo monoclonal anti-CEA- ^{125}I , tamponado en medio proteico, conteniendo azida sódica y coloreado. La actividad contenida en el vial es inferior a 13 μCi (481 KBq) a la fecha de preparación.
- c) Estándares de concentraciones de CEA humano altamente purificado de 0, 20, 80, 140 y 200 ng/ml.
- d) Suero control. Contienen CEA humano altamente purificado en medio proteico con una concentración esperada de 7 ng/ml.
- e) Diluyente.
- f) Tween 20, como líquido lavador. Precisa preparación previa a su uso mediante dilución de 9 ml en 3 litros de agua destilada.

c) Dosificación del CEA

Las dosificaciones se realizan directamente en suero o plasma. En caso de sospecha de tasas elevadas, la dilución se llevará a cabo utilizando el diluyente que se adjunta en el ensayo.

Todos los reactivos deberán permanecer a temperatura ambiente (18-25°C) al menos 30 minutos antes de su utilización. Del mismo modo la distribución de los reactivos deberá efectuarse a temperatura ambiente.

1. Distribución por triplicado en el caso de los estándares y por duplicado en las muestras:
 - grupo estándar 0, para establecer la unión inespecífica.
 - grupos estándares, para realizar la curva estándar.
 - grupo control.
 - grupo problema, con las muestras a dosificar.

2. Añadir 100 µl de cada suero estándar, sueros control y muestras a dosificar en cada uno de los tubos correspondientes.
3. Distribuir 300 µl de anticuerpo monoclonal anti-CEA marcado con ¹²⁵I en todos los grupos de tubos.
4. Agitar suavemente en un agitador tipo Vortex.
5. Incubar durante 3 horas a 45°C.
6. Lavar los tubos ELSA:
 - Aspirar el contenido del tubo.
 - Añadir 3 ml de solución de lavado en cada tubo. Esperar al menos 2 minutos antes de vaciar.
 - Repetir esta operación dos veces más.

7. Medir la radioactividad ligada a cada tubo mediante el contador de centelleo gamma.
8. El cálculo de los resultados se realiza de la manera siguiente:
 - a) Para cada tubo se sustrae el contaje de fondo, obteniendo la media aritmética del contaje obtenido en cada uno de los duplicados.
 - b) Construir la curva patrón, expresando las cuentas por minuto de los sueros estándares en función de sus concentraciones.
 - c) A partir de esta curva patrón, construida en papel semilogarítmico es posible leer directamente el resultado de los sueros problema. No extrapolar los valores superiores al último estándar. En este caso debemos diluir y redosificar.
 - d) En la práctica habitual el cálculo de los resultados se realiza de manera automática por el sistema informático que posee el contador.

Este programa se basa en el ajuste de los puntos experimentales de la curva estándar a una función del tipo:

$$\text{Logit } y = f(\log C), \text{ en la que:}$$

$$\text{Logia } y = \ln [(B/B_0)/(1-B/B_0)]$$

siendo B la actividad de la muestra de concentración conocida B_0 la actividad cuantificada de la muestra de concentración 0, y C la concentración problema. La linealización de la curva permite la interpolación de los resultados correspondientes a las muestras problema y el

cálculo automático de la concentración de las mismas.

d) *Mínima concentración detectable*

Se define como la concentración más pequeña que podemos diferenciar de 0 con una posibilidad del 95%. Para el ensayo ELSA 2-CEA se establece en 1 ng/ml.

B. DETERMINACIÓN DE CA 19.9

Hemos utilizado el kit ELSA-CA 19-9 (Cis Bio Internacional. Gif-sur-Yvette. Francia).

a) *Principio*

El principio en que reside el ensayo es el mismo que el descrito para la determinación de CEA.

b) *Contenido del kit comercial*

- a) Tubos ELSA, con anticuerpo monoclonal en exceso fijado e inmovilizado en el fondo del tubo.
- b) Anticuerpo monoclonal anti-CA 19.9-¹²⁵I, tamponado en medio proteico, conteniendo azida sódica y coloreado. La actividad contenida en el vial es inferior a 10 μ Ci (370 KBq) a la fecha de preparación.
- c) Estándares de concentraciones de CA 19.9 humano altamente purificado de 0, 15, 30, 60, 120 y 240 U/ml.
- d) Suero control. Contienen CA 19.9 humano altamente purificado en medio proteico con una concentración esperada de 40 U/ml.
- e) Diluyente.

- f) Agua destilada como líquido lavador

c) Dosificación de CA 19.9

Las dosificaciones se realizan de forma similar a las descritas para la determinación del CEA.

d) Mínima concentración detectable

La concentración de CA 19.9 se expresará en unidades por mililitro (U/ml), esto es un sistema arbitrario definido a partir de una preparación de referencia. Para el ensayo ELSA CA 19.9 la mínima concentración distinguible de cero es de 1.5 U/ml.

C. DETERMINACIÓN CA 125

Hemos utilizado el kit ELSA-CA 125 II (Cis Bio Internacional. Gif-sur-Yvette. Francia).

a) Principio

El principio en que reside el ensayo es el mismo que el descrito para la determinación del CEA.

b) Contenido de kit comercial

- a) Tubos ELSA, con anticuerpo monoclonal anti-CA 125 fijado e inmovilizado en el fondo del tubo.
- b) Anticuerpo monoclonal anti-CA 125-¹²⁵I, tamponado en suero de ternera recién nacida, azida sódica, inmunoglobulina de ratón no inmunizado, colorante rojo. La actividad contenida en el vial es inferior a 13 μ Ci (481 KBq) a la fecha de preparación.

- c) Estándares de concentraciones de CA 125 humano altamente purificado de 0, 15, 30, 80, 200 y 500 U/ml.
- d) Suero control. Contienen CA 125 humano altamente purificado con una concentración esperada de 120 U/ml.
- e) Diluyente.
- f) Agua destilada como líquido lavador.

c) Dosificación de CA 125

Las dosificaciones se realizan de forma similar a las descritas para la determinación del CEA.

d) Mínima concentración detectable

La concentración de CA 125 se expresará en unidades por mililitro (U/ml). Para el ensayo ELSA-CA 125 II la mínima concentración distinguible de cero es de 0,5 U/ml.

D. DETERMINACIÓN DE TPA

Hemos utilizado el kit Prolifigen[®] TPA[®]-M IRMA (DiaSorin. Stilwater, Minnesota. USA).

a) Principio

El principio en que reside el ensayo es el mismo que el descrito para la determinación del CEA.

b) Contenido de kit comercial

- a) Tubos con anticuerpo monoclonal TPA[®]-M IRMA fijado e inmovilizado en el fondo del tubo.
- b) 1 vial contiene 21mL de anticuerpo monoclonal TPA[®]-M IRMA-¹²⁵I, tamponado en albúmina de suero bovino (BSA), azida sódica, inmunoglobulina de ratón no inmunizado, colorante rojo. La actividad contenida en el vial es inferior a 27 μ Ci (1003 KBq) a la fecha de preparación.
- c) Calibradores TPA[®]-M IRMA, 6 viales de 1 mL de calibrador TPA; concentraciones de 0, 50, 100, 200, 600 y 4000 U/L, respectivamente en tampón fosfato con BSA.
- d) Suero control para TPA[®]-M IRMA, 2 viales de 1 mL que contienen TPA en tampón fosfato con BSA.
- e) Disolvente para TPA[®]-M IRMA, 1 vial de 2,5 mL que contiene tampón fosfato con BSA.
- f) Agua destilada como líquido lavador.

c) Dosificación de TPA

Las dosificaciones se realizan de forma similar a la descrita para la determinación del CEA.

d) Mínima concentración detectable

La concentración de TPA se expresará en unidades por mililitro (U/L). Para el ensayo Prolifigen[®] TPA[®]-M IRMA la mínima concentración distinguible de cero es de < 15 U/L.

E. DETERMINACIÓN DE CYFRA 21-1

Hemos utilizado el kit ELSA-CYFRA 21-1 (Cis Bio Internacional. Gif-sur-Yvette. Francia).

a) Principio

El principio en que reside el ensayo es el mismo que el descrito para la determinación del CEA.

b) Contenido de kit comercial

- a) Tubos ELSA, con anticuerpo monoclonal anti-CYFRA fijado e inmovilizado en el fondo del tubo.
- b) Anticuerpo monoclonal anti-CYFRA-¹²⁵I, tamponado en suero proteico, azida sódica, inmunoglobulina de ratón no inmunizado, colorante rojo. La actividad contenida en el vial es inferior a 7,5 µCi (277,5 KBq) a la fecha de preparación.
- c) Estándares de concentraciones de CYFRA 21-1 humano altamente purificado de 0, 2, 30, 60 ng/ml.
- d) Suero control. Contienen CYFRA 21-1 humano altamente purificado con una concentración esperada de 4 ng/ml.
- e) Diluyente.
- f) Tween 20, como líquido lavador. Precisa preparación previa a su uso mediante dilución de 9 ml en 3 litros de agua destilada.

c) Dosificación de CYFRA 21-1

Las dosificaciones se realizan de forma similar a la descrita para la determinación del CEA.

d) Mínima concentración detectable

La concentración de CYFRA 21-1 se expresará en nanogramos por mililitro (ng/ml). Para el ensayo ELSA CYFRA 21-1 la mínima concentración distinguible de cero es de 0,05 ng/ml.

F. DETERMINACIÓN DE PCR y LDH

Para la PCR se utilizó el ensayo MULTIGENT CRP Vario [CRPVa] para la determinación cuantitativa por un método inmunturbidimétrico de la proteína C reactiva en suero y plasma humanos con intervalos de ensayo variables [CRP16, CRP32, CRP48] en los ARCHITECT c Systems, con intervalo de referencia 0,3-5,0 mg/l. El nivel de corte considerado como PCR elevado fue de 10 mg/l, ya que elevaciones hasta este nivel pueden ser vistas en pacientes sanos.

Para la LDH se utilizó en ensayo Lactate Dehydrogenase en los ARCHITEC c Systems, usando la reacción directa lactato a piruvato recomendada por la Federación Internacional de Bioquímica Clínica (IFCC) con intervalo de referencia 125-220 (U/l).

5.3. APLICACIÓN DE LA ENDOPRÓTESIS

La colocación de la endoprótesis se divide en distintas fases y es llevada a cabo por una combinación de técnicas, bien endoscópicas, fluoroscópicas o mixtas. En nuestro estudio hemos utilizado solamente técnicas fluoroscópicas. Con respecto a las técnicas endoscópicas nos permiten la toma de biopsia de la lesión, sin embargo, las endoprótesis endoscópicas tienen limitado su diámetro, ya que se deben de adecuar al endoscopio y no permite la visualización de la zona distal de la lesión tumoral o si más proximal existen otras lesiones.

5.3.1. Técnica de colocación de la endoprótesis

La preparación de estos pacientes previa a la realización del procedimiento es muy importante, ya que una mala preparación puede llevar al fracaso de la técnica o, en el mejor de los casos, a una exploración más prolongada lo que conlleva una innecesaria hiperinsuflación del colon que puede ser peligrosa en un paciente obstruido y, por tanto, con un colon pre-estenótico ya dilatado.

El procedimiento de aplicación de una prótesis es como sigue, aunque hay autores que omiten algunos de los siguientes pasos:

1. Preparación del recto con enemas de retención
2. Sedación y analgesia con una adecuada combinación de medicación i.v apropiada para un procedimiento colonoscópico. (Los radiólogos, generalmente, no realizan sedación por fluoroscopia, ya que emplean guías finas).
3. Posición del paciente, que debe de estar en decúbito supino sobre una mesa con fluoroscopia basculante.

4. Canalización, la cual podría ser requerida si la luz estenosada no permitiera el paso de la guía metálica.
5. Localización de la lesión: la lesión puede ser localizada por medio de visión directa mediante fluoroscopia, tras inyección de contraste iodado o baritado.
6. Inserción de la guía metálica: se introduce una guía metálica flexible (preferiblemente hidrofílica) bajo control fluoroscópico. Después mediante diferentes catéteres se consigue pasar la lesión. Se intercambia la guía hidrófila por otra de mayor soporte para introducir el catéter portador de la prótesis. Llegado a este punto, un tema controvertido es la conveniencia de dilatar la estenosis. Nosotros recomendamos no dilatar por 2 razones fundamentales:
 - En primer lugar porque es una maniobra que aporta pocos beneficios. Es absolutamente excepcional que, una vez colocada la guía, no se pueda hacer progresar el sistema de liberación de la prótesis, incluso en obstrucciones completas. Asimismo, una vez que se libera la prótesis, la fuerza radial de la misma es suficiente para alcanzar su expansión completa.
 - En segundo lugar, el riesgo añadido que conlleva la dilatación hace aumentar las complicaciones, especialmente de perforación y de migración posterior de la prótesis.
7. Despliegue de la prótesis: una vez seleccionada la prótesis con su longitud apropiada lo solapamos entre 2-3cm de los extremos de la lesión. La progresión del sistema de liberación de la prótesis a través de la estenosis debe de realizarse con la guía tensa y bajo control fluoroscópico. Con la ayuda de marcas radiopacas del catéter portador, debe centrarse la prótesis respecto a la estenosis, ya que así se reduce el riesgo de migración posterior. A continuación desplegamos la prótesis de

manera cuidadosa. Al comienzo de la liberación debe de prestarse especial atención a que el extremo de la prótesis que queda por encima de la estenosis se expanda completamente ya que, si no es así, puede deberse a que la prótesis es demasiado corta o a que está descentrada en sentido distal. La liberación del resto de la prótesis debe de realizarse de forma pausada y comprobando en todo momento que la posición de la misma es la adecuada.

8. Comprobación de la posición de la prótesis: este paso se consigue usando fluoroscopia. Algunos autores recomiendan la realización de una radiografía simple de abdomen para comprobar que no existe aire intraperitoneal, descartando así una perforación.
9. Exclusión de perforación: se usa fluoroscopia con contraste. Este método también puede utilizarse para descartar la presencia de lesiones más proximales que todavía no han sido identificadas.
10. Cuidados post-prótesis: Muchos autores sugieren que estos pacientes comiencen con una dieta baja en fibras. Otros, por el contrario, no ponen limitaciones ni en la dieta ni en la actividad diaria.

5.3.2. Material e instrumentación

En nuestro centro, en general, ante la posibilidad de una obstrucción intestinal diagnosticada mediante la historia clínica, exploración física y radiología simple de abdomen, se realiza un enema opaco (realizado con contraste hidrosoluble) que nos permite conocer la anatomía y la longitud exacta de la estenosis.

El paciente se trasladaba a una sala de radiología con posibilidad de de fluoroscopia. Las intervenciones fluoroscópicas han sido realizadas por dos radiólogos experimentados.



Fig. 8: Sala de Radiología con Fluoroscopia



Fig. 9: Detalle de Fluoroscopia

Con un catéter vertebral 5F (*Merit Medical, South Jordan. Utah*) y una guía hidrófila curva y semirrígida de 0,035" (*Radiofoms Termo, Leuven. BEL*) se alcanza el extremo distal de la lesión. Para facilitar el paso de la misma se introduce contraste hidrosoluble no iónico o baritado.

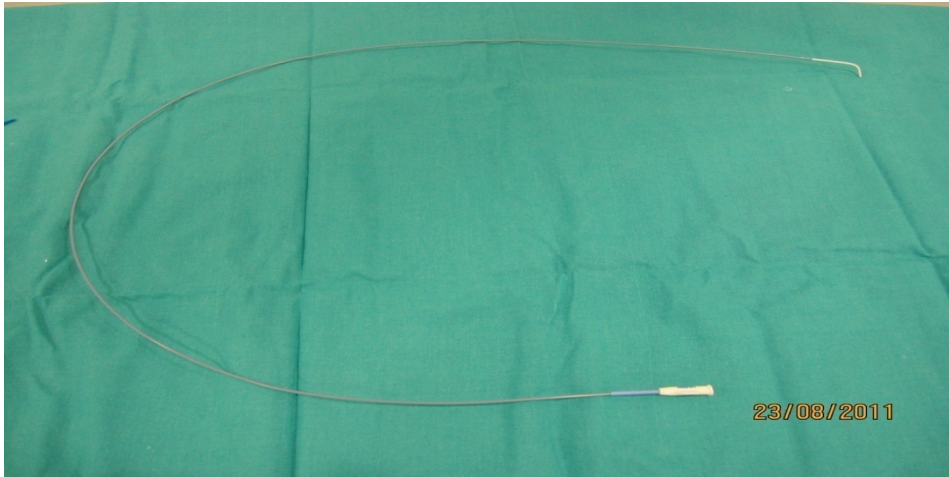


Fig. 10: Catéter vertebral

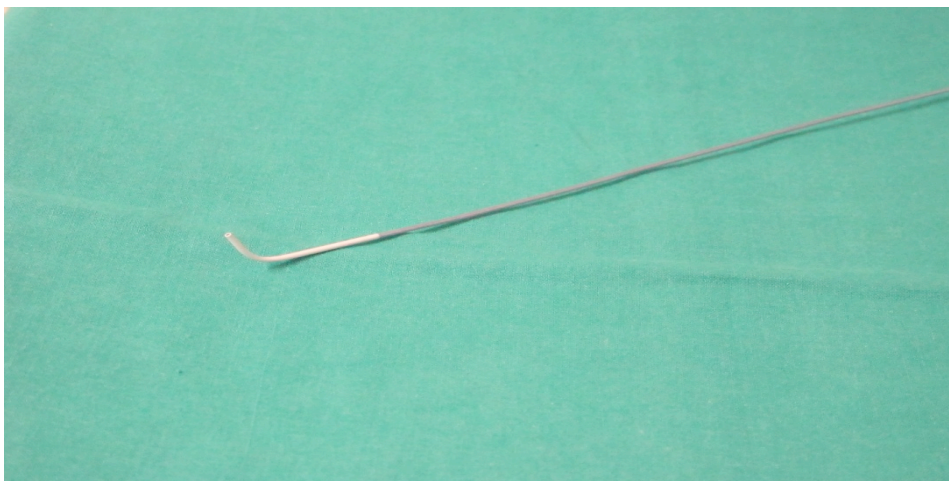


Fig. 11: Detalle de punta del catéter vertebral



Fig. 12: Guía hidrófila curva semirrígida

En caso de no poder realizar este paso se intercambia de catéter vertebral por un introductor 8F de 35-55 cm (*Cordis, Miami. FL*) para dar más soporte y manipular mejor el catéter vertebral que se ha vuelto a introducir por su interior.

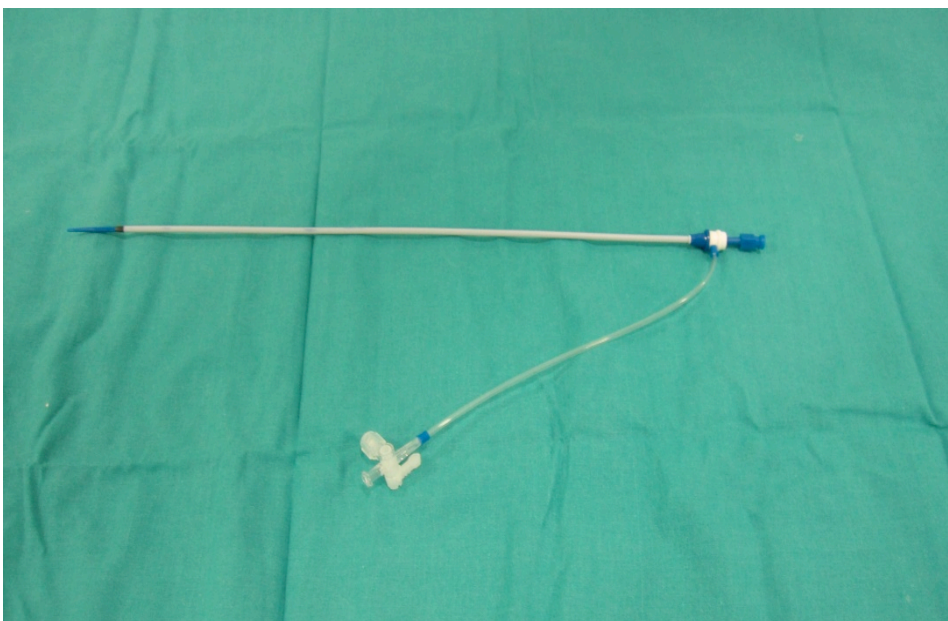


Fig. 13: Introductor

Una vez atravesada la obstrucción intestinal por el sistema guía hidrófila/catéter, se intercambia la primera por una guía metálica semirrígida tipo Amplatz (*Boston Scientific, Miami. FL*) sobre la que definitivamente se introduce el catéter portador de la PMA.

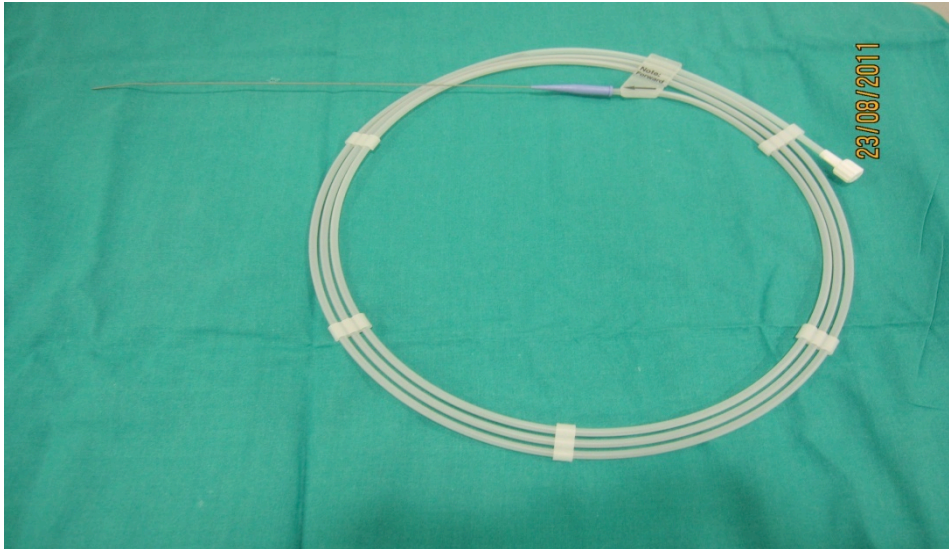


Fig. 14: Guía metálica semirrígida tipo Amplatz

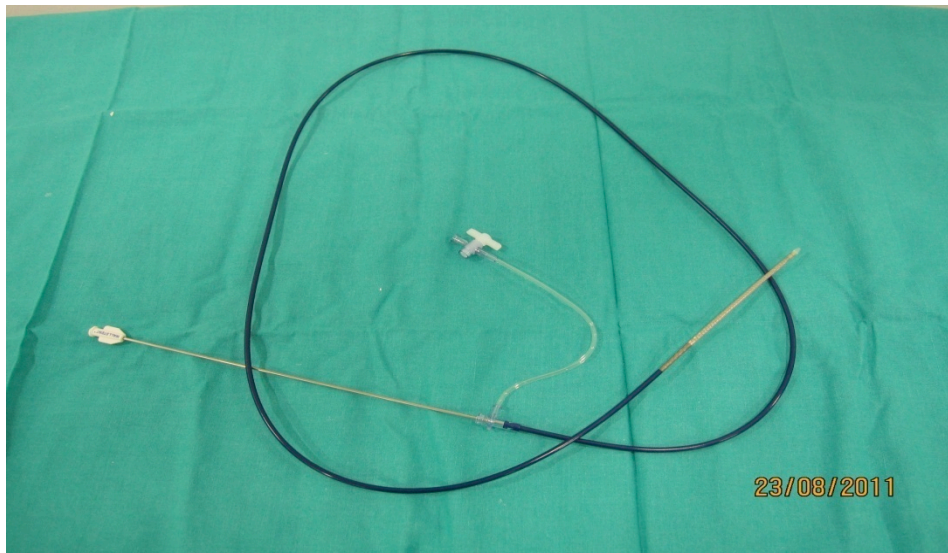


Fig. 15: Catéter con prótesis autoexpandible colocada en extremo

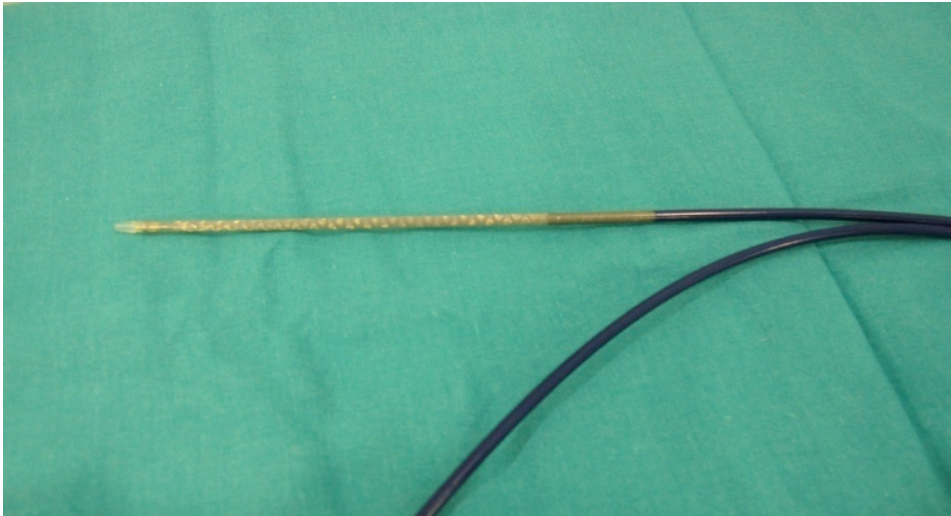


Fig.16,17,18: Catéter con prótesis autoexpandible desplegándose

Las endoprótesis utilizadas fueron la *Wallstent* (*Boston Scientific, Natick. MA*) de acero inoxidable y la *Memotherm* (*Bard, Kalsruhe. GE*) de nitinol con un diámetro de 22-25 mm. En pacientes con obstrucciones largas se solaparon varias endoprótesis hasta recubrir toda la lesión, dejando márgenes de seguridad en ambos extremos de 2 cm. En ningún caso se dilató previamente la lesión.

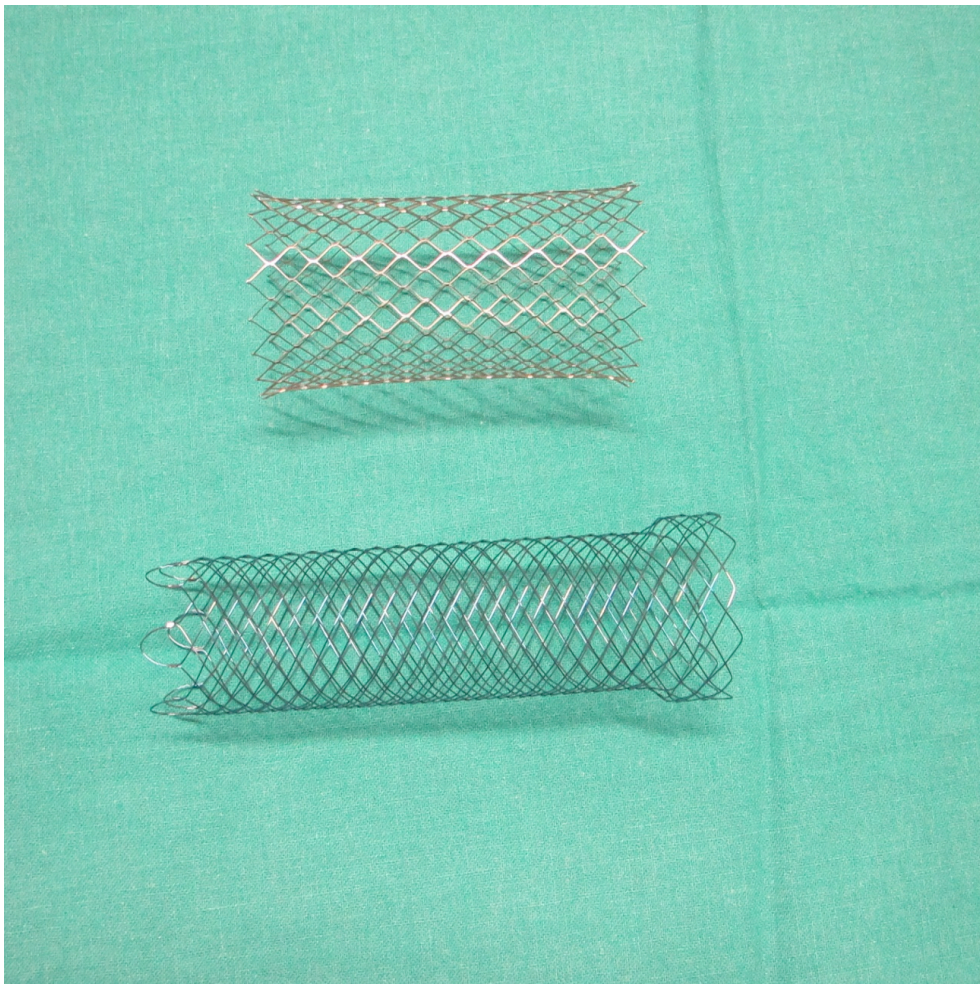


Fig. 19: Prótesis de *Wallstent* (arriba) y *Memotherm* (abajo)

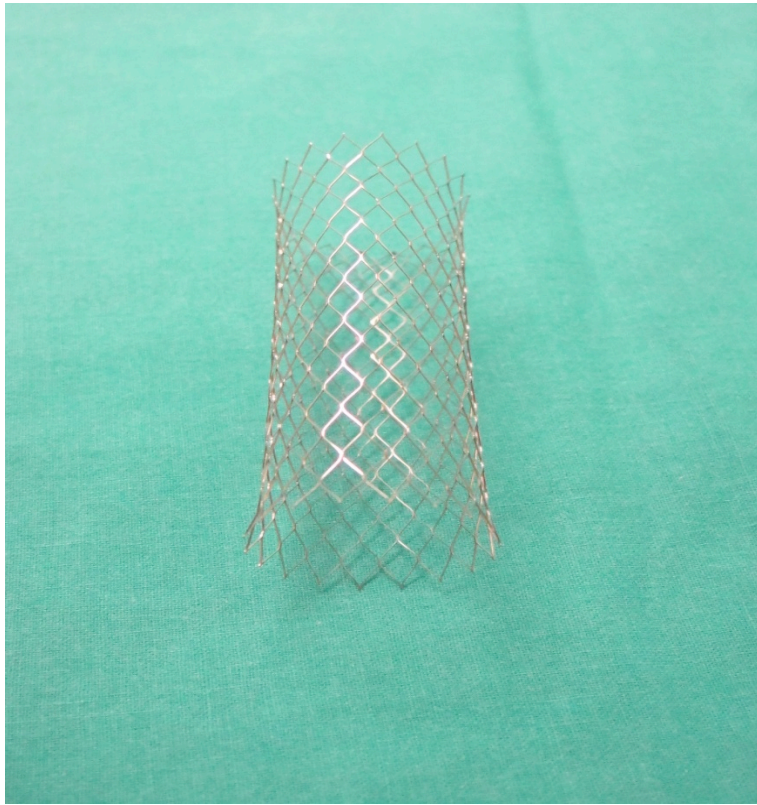


Fig. 20: Prótesis *Wallstent*



Fig. 21: Prótesis *Memotherm*



Fig. 22: Obstrucción con enema opaco

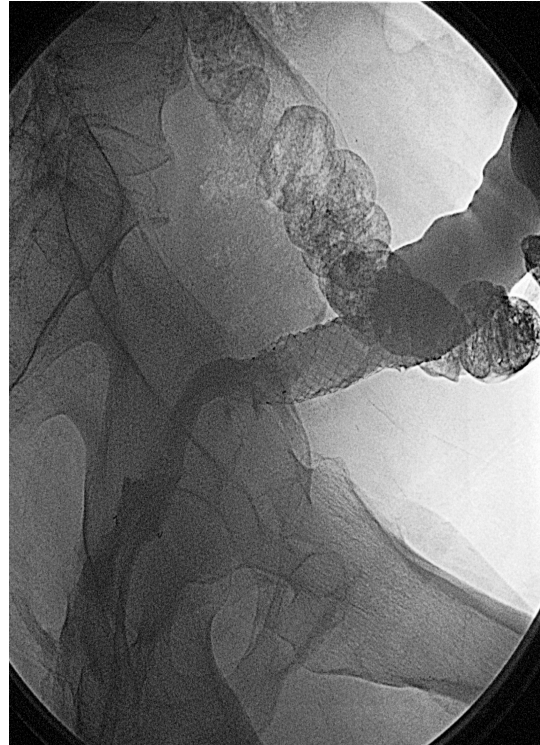


Fig.23: Colocación de endoprótesis



Fig. 24: Obstrucción con enema opaco



Fig. 25: Colocación endoprótesis

5.4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

5.4.1. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.4.1.1. Variables clínico-patológicas

Incluyen sexo, edad (años), grupos, estadio (según clasificación de Dukes: A, B, C y D), estancia hospitalaria, obstrucción completa (si, no), localización (colon derecho, izquierdo y recto), grado de diferenciación (bien, moderado y poco), tipo histológico (adenocarcinoma, otra extirpe), pólipo asociado, afectación vascular, longitud, afectación mayor del 50% (circunferencia).

5.4.1.2. Variables analíticas

Niveles séricos de los siguientes MT:

- CEA: tomando como intervalo de “cutt-off” el comprendido entre 2.5 y 6 ng/ml.
- CA 19.9: utilizando como intervalo de “cutt-off” niveles del marcador inferiores a las 37 U/mL.
- CA 125: usando como intervalo de “cutt-off” el comprendido entre 30-60 U/ml.
- TPA: El cut-off del TPA por técnicas radioinmunológicas (RIA) es de 120 U/L, y por métodos inmunoradiométricos (IRMA) sería de 90 U/L.
- CYFRA 21-1: utilizando como punto de corte 3,0 ng/mL.

Parámetros de laboratorio:

En una muestra de sangre venosa se determinó, según el método habitual de nuestro hospital, el recuento leucocitario, la concentración de hemoglobina, el recuento plaquetario, niveles de hierro.

Parámetros nutricionales y reactantes de fase aguda:

Albúmina, prealbúmina, transferrina, proteínas totales, ferritina, PCR, LDH, orosomucoide, A1-antitripsina.

- PCR: utilizando como punto de corte 10 mg/l.
- LDH: usando como intervalo de “cutt off” el comprendido entre 125-220 (U/l).

5.4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.4.2.1. Estudio estadístico

El análisis de los datos fue realizado con el programa estadístico SPSS/Window 19.0. Se compararon las características clínicas, parámetros analíticos convencionales de laboratorio, parámetros nutricionales y reactantes de fase aguda, y varios MT entre los pacientes distribuidos en 4 grupos y en distintos tiempos (basal, 1ª semana, 4ª semana).

Las variables cuantitativas continuas se expresaron utilizando la media y desviación estándar, comparándose mediante pruebas no paramétricas (Prueba de Kruskal-Wallis) cada MT entre los distintos grupos, y en caso de resultado significativo se utilizó la Prueba “U” de Mann-Whitney para las comparaciones post-hoc. Posteriormente se compararon las medias de los distintos tiempos de cada MT en cada grupo mediante la prueba de Friedman y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para las comparaciones a posteriori. Se estableció como nivel de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Se ha empleado para la representación de la distribución de las variables el gráfico de cajas y bigotes en el cual el límite

inferior y superior de la caja corresponde al cuartil primero y tercero, respectivamente, y la línea horizontal dentro de la caja corresponde a la mediana.

También se ha empleado para la representación de la evolución de los valores séricos de los MT en los grupos de estudio en los tres tiempos medidos los gráficos de líneas.

Con respecto a la medición de la PCR y la LDH, dado el pequeño tamaño muestral, se realizó el test de normalidad de Shapiro-Wilks para comprobar si la distribución de datos cuantitativos seguía o no una distribución normal.

Las variables cuantitativas continuas se expresaron utilizando la media y desviación estándar (DE). La relación entre las variables continuas de los distintos grupos se hizo mediante el test de análisis de la variancia ANOVA en caso de variables con distribución normal. En caso de que las variables no se ajustaran a una distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas (Prueba de Kruskal-Wallis) entre los distintos grupos de estudio, y la Prueba "U" de Mann-Whitney para las comparaciones entre dos grupos. Para las variables categóricas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, con el test exacto de Fisher en caso de tablas de contingencia con más de 20% de celdas con n menor de 5. Se estableció como nivel de significación estadística un valor de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

Como se ha explicado en el apartado de material y métodos, hemos comparado 4 grupos de pacientes y en 3 momentos distintos. Los 4 grupos son:

1. Pacientes con cáncer de colon sin obstrucción (Grupo I).
2. Pacientes con obstrucción intestinal de causa benigna (Grupo II).
3. Pacientes con cáncer de colon obstructivo con colocación de prótesis preoperatoriamente (Grupo III).
4. Pacientes con cáncer de colon obstructivo intervenido de urgencias (Grupo IV).

Todas las determinaciones se realizaron de forma preoperatoria, a la semana y al mes de la cirugía. En el grupo de pacientes con cáncer obstructivo con prótesis se hizo una cuarta determinación post-prótesis y las otras 3 determinaciones (preoperatoria, a la semana y al mes de la cirugía).

Los resultados se presentan estructurados de la siguiente manera: en el primer apartado se presentan los datos descriptivos de las variables clínico-patológicas estudiadas, en un segundo apartado se describen los datos descriptivos correspondientes a los parámetros de laboratorio, nutricionales y reactantes de fase aguda, y en un tercer apartado se presentan las variables analíticas de cada MT, de forma sistematizada, con una parte descriptiva y otra en la que se han realizado comparaciones de cada MT entre grupos e intra-grupo.

Asimismo, al final de cada MT se hizo un breve resumen de los resultados con un valor estadístico, y se representó mediante gráficos de cajas y bigotes cada MT en cada tiempo de medición en los 4 grupos de estudio. También se representó mediante gráficos de líneas la evolución de los valores séricos de los MT en los grupos de estudio en los tres tiempos medidos.

6.1. RESULTADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Los resultados obtenidos del estudio de estas variables pretenden definir los aspectos generales de los pacientes estudiados en los 4 grupos. En la **Tabla 5** se representan las características clínicas de los pacientes y, las características histológicas, el estadio tumoral y el grado de obstrucción de cada uno de los grupos.

TABLA 5. Características clínicas de los pacientes y datos del tumor al ingreso.

	CCR NO OBST. (n=18)	OBST. INT. BENIGNAS (n=8)	CCR OBST. DRENADOS (n=6)	CCR OBST. OPERADOS (n=12)
Edad (años)	64,6±9,3	58,5±20,6	68,1±14,6	67,1±9,9
Sexo (H:M)	16:2	3:5	4:2	9:3
IMC (kg/m ²)	27,4±3,4	28,2±5,1	21,8±3,7	27,7±4,1
Obstruc. Completa (%)				
SI	-	6(75)	6(100)	7(58,3)
NO	-	2(25)	-	5(41,7)
Estadio tumoral (%)				
A	2(11,1)		-	-
B	11(61,1)		4(66,7)	8(66,7)
C	5(27,8)		2(33,3)	4(33,3)
D	-		-	-
Localización (%)				
Derecho	3(16,7)		-	2(16,7)
Izquierdo	12(66,7)	-	6(100)	10(83,3)
Recto	3(16,7)	-	-	-
Grado diferenciación (%)				
Bien diferenciado	8(44,4)		1(16,7)	3(25)
Moderado diferenciado	10(55,6)		4(66,7)	8(66,7)
Indiferenciado	-		-	1(8,3)
Tipo histológico (%)				
Adenocarcinoma	18(100)		5(83,3)	11(91,7)
Otro	-		1(16,7)	1(8,3)
Longitud tumoral (cm)	4,4±1,2	-	7,5±2	4,7±1

CCR: cáncer colorrectal. OBST: obstrucción. INT: intestinal. IMC: índice de masa corporal. Los datos se expresan como número total de individuos que presentaron criterios de definición de la variable y porcentaje para las variables cualitativas, y como media ± desviación estándar para las variables cuantitativas.

El grupo de 44 pacientes estudiados estaba formado por 32 hombres y 12 mujeres. La **edad** media fue de 64,68 años. La mediana de edad fue de 67 años.

La **localización** más frecuente fue el colon izquierdo 28 casos (77,8%), seguido del colon derecho con 5 casos (13,9%) y del recto con 3 casos (8,3%) (**Fig. 26**).

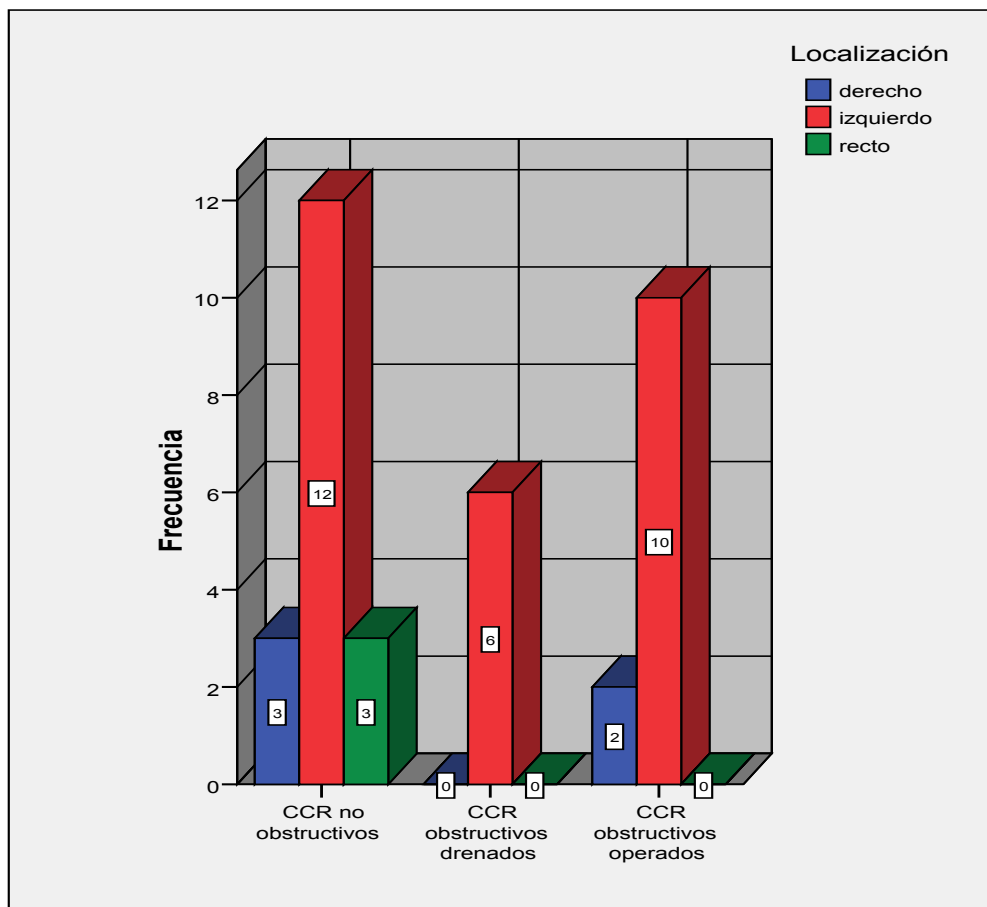


Fig. 26: Localización tumoral en los grupos de estudio

La **estadificación** se obtuvo de acuerdo a la clasificación de Dukes, siendo el estadio B el más frecuente con 23 casos (63,9%), seguido del C con 11 casos (30,6%) (**Fig. 27**).

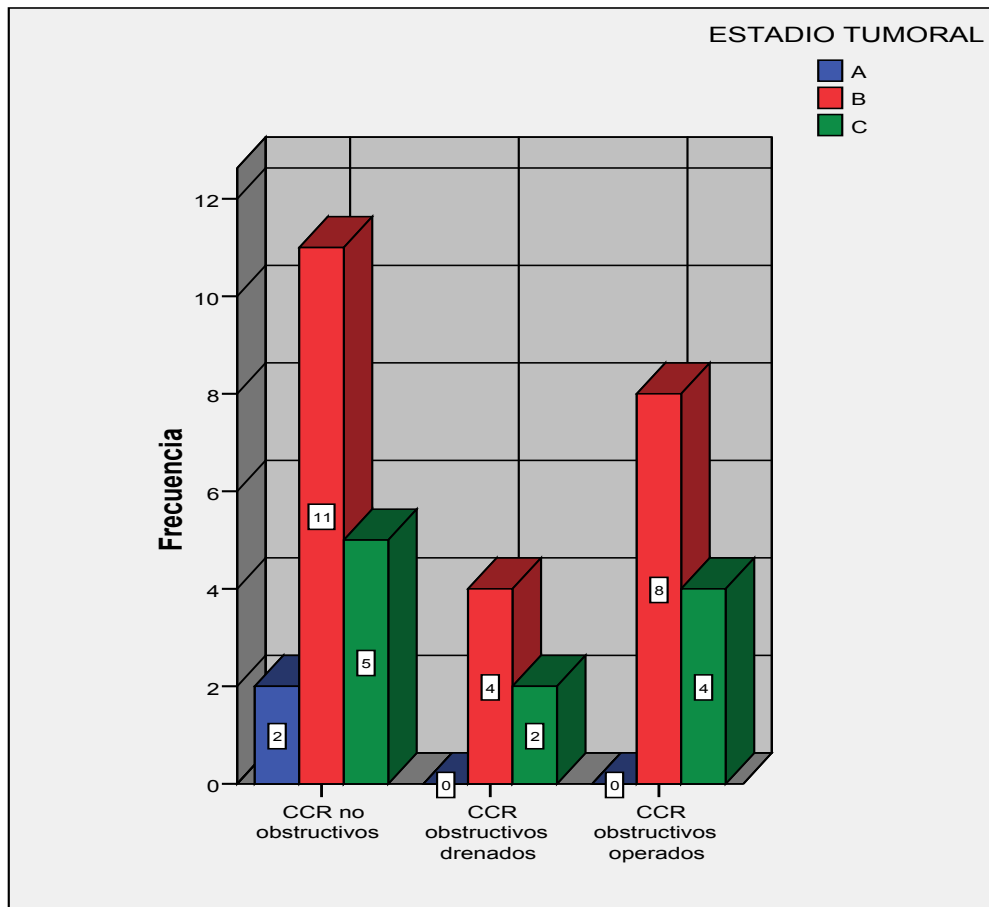


Fig. 27: Estadio tumoral en los grupos de estudio

Casi todos los pacientes neoplásicos (34 casos) tenían una **histopatología** de adenocarcinoma en el estudio anatomopatológico. Al establecer el **grado histológico de diferenciación** (bien, moderado e indiferenciado) de la pieza de resección quirúrgica, se observó que los más frecuentes eran los moderadamente diferenciados con 22 casos (62,9%), seguidos de los bien diferenciados con 12 casos (34,9%). (Fig. 28)

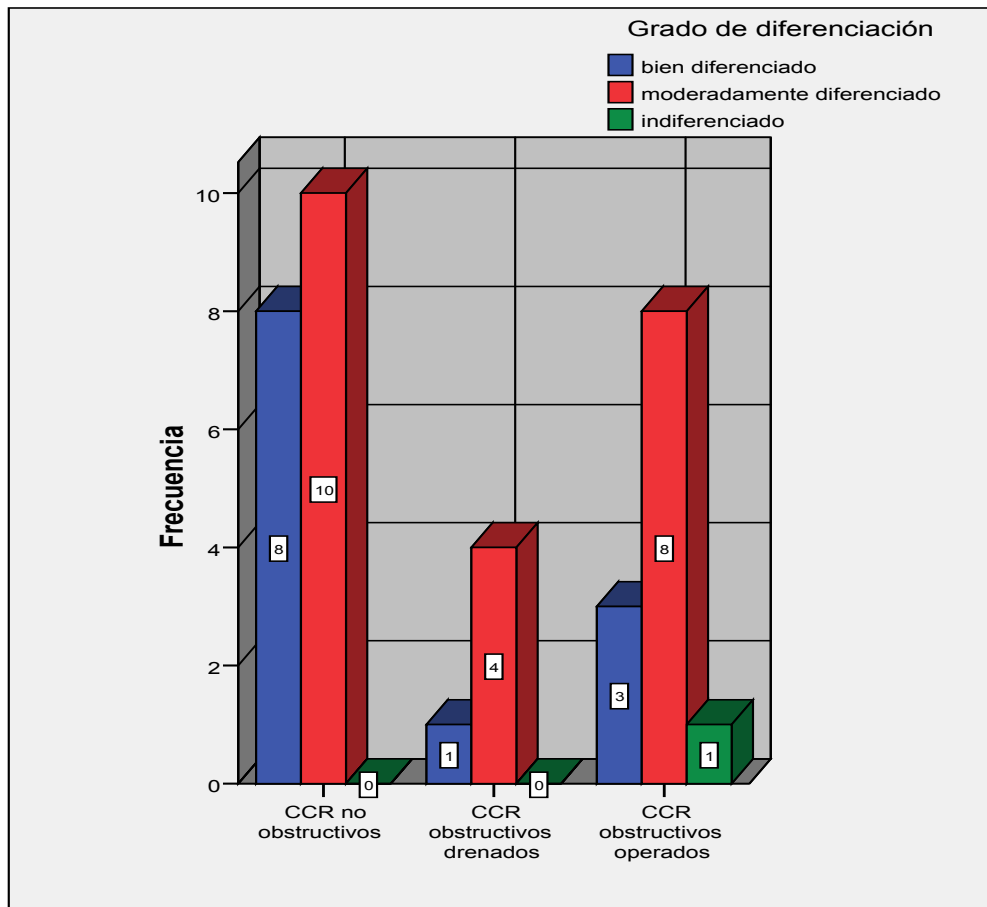


Fig. 28: Grado histológico de diferenciación en los grupos de estudio

6.2. RESULTADOS DE PARÁMETROS DE LABORATORIO, NUTRICIONALES Y DE REACTANTES DE FASE AGUDA.

Los datos resultantes del estudio de las variables correspondientes a los reactantes de fase aguda servirán para establecer correlaciones con las variables analíticas de cada MT.

En la **Tabla 6** se presentan los datos de laboratorio basales para cada grupo y los niveles de proteínas y reactantes de fase aguda.

TABLA 6. Parámetros de laboratorio, nutricionales y reactantes de fase aguda basales

	CCR NO OBST. (n=18)	OBST. INT. BENIGNAS (n=8)	CCR OBST. DRENADOS (n=6)	CCR OBST. OPERADOS (n=12)
Parámetros laboratorio				
Glucosa (mg/dl)	103±35	146,1±42,6	99,6±38,7	124,1±24
Urea (mg/dl)	36,4±12	39±21,8	36,6±15,4	31,7±13,1
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,1	0,9±0,3	0,9±0,1	0,9±0,1
AST (mg/dl)	19,8±7,621,	23,5±11,3	16,6±4,1	18,2±5,3
ALT (mg/dl)	6±15,6	18±6,1	13,3±5	13,6±8
FA (mg/dl)	158±51,2	165±52,5	190,6±40	185,5±78,5
GGT (mg/dl)	26,1±18	32,5±18,5	12,8±5	21,5±8,8
Sodio (mg/dl)	140±2,2	135,5±3	137,8±3,6	136,4±4,2
Potasio (mg/dl)	4±0,4	4,4±0,7	3,6±0,5	4±0,3
Hierro (mg/dl)	47±34,2	45±38,7	27±14,1	31,4±18,1
Hemoglobina (g/dl)	12,6±1,8	14,4±1,6	10,1±1,5	13,8±1,7
Leucocitos (10 ³ /μL)	6786,4± 1451,3	10075± 4019,1	10433,3± 3113	1114,6± 5311,3
Proteínas y reactantes de fase aguda				
Albúmina (g/dl)	3,6±0,4	3,1±0,3	3,4±0,4	3±0,5
Prealbúmina (g/dl)	20,6±3,9	18±6,2	14,5±5,1	12,3±4,6
Transferrina (mg/dl)	244,2±57	197,5±49	268,5±31,2	164,7±41,6
Proteínas totales (g/dl)	6,5±0,6	5,8±1	6,1±0,5	5,3±1
Ferritina (ng/ml)	63,4±57,1	139,4±64,1	23,8±7,1	141,8±96,7
PCR (mg/dl)	14,3±17,6	89,2±102,4	51,2±50,7	48,3±47,3
Orosomucoide (mg/dl)	99,7±38,4	109,5±40,5	127,8±21	116,7±22,5
A1-antitripsina (mg/dl)	144,7±31	160,8±64,5	194,5±32,5	188,5±40,2
LDH (U/L)	436,4±281,6	401±107,5	398,8±70,6	286,5±73,4

CCR: cáncer colorrectal. OBST: obstrucción. INT: intestinal. IMC: índice de masa corporal. AST: aspartato transferasa; ALT: alanina transferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Los datos se expresan como media ± desviación estándar para las variables cuantitativas.

6.2.1. RESULTADOS DE PCR Y LDH

Para obtener los resultados de la medición de la PCR y la LDH se agruparon los grupos III y IV, formando un grupo de pacientes que presentaban CCR Obstructivo.

La tabla 7 muestra los resultados de las variables clínicas analizadas de cada uno de los grupos de estudio. Hubo diferencias significativas respecto al sexo, con mayor proporción de hombres en los grupos con cáncer de colon que en el grupo de obstrucción benigna ($p=0,01$). También la hubo respecto a la localización de la lesión, ($p=0,000$) con predominio de lesiones en colon izquierdo y en cuanto a la afectación de más del 50% de la luz intestinal de la tumoración ($p=0,038$) (Tabla 7).

Respecto a los parámetros analíticos (Tabla 8), se observaron diferencias significativas de las concentraciones plasmáticas de sodio ($p=0,001$), del recuento leucocitario ($p=0,006$), así como de los niveles plasmáticos de PCR ($p=0,001$) y de LDH ($p=0,000$), entre los distintos grupos de estudio. La PCR se elevó cuantitativamente más en el grupo OI benignas ($p=0,001$), mientras que la LDH en el grupo CCR-O. Los niveles plasmáticos de LDH fueron significativamente mayores en los grupos con obstrucción intestinal (Grupos 1 y 2) ($p<0,001$).

TABLA 7. Resultados de las variables clínicas analizadas por grupo de estudio.

	Grupo 1 (CCR-O) (n=18)	Grupo 2 (OIBENIGNAS) (n=8)	Grupo 3 (CCR- NO) (n=18)	P
Edad media (años)*	68,61 (DE=10,65)	61,30 (DE=19,38)	64,60 (DE=8,82)	0,229
Sexo (H:M)	13:5	2:6	16:2	0,01
IMC (Kg/m ²)	25,81±4,43	28,20±5,10	27,44±3,31	0,317
Sínt. GI > 2 semanas				
SI	12	4	6	0,393
NO	6	4	12	
Pérdida de peso > 6 meses				
SI	10	5	13	0,652
NO	8	3	5	
Obs. Completa				
SI	14	6	-	0,980
NO	4	2	-	
Estadio tumoral				
A	0	-	1	0,335
B	13	-	12	
C	3	-	4	
D	2	-	1	
Localización				
Colon derecho	2	0	2	0,000
Colon izquierdo	16	1	12	
Recto	0	0	4	
Intestino delgado	0	9	0	
Grado diferenciación				
Bien diferenciado	4	-	8	0,380
Moderado diferenciado	13	-	10	
Indiferenciado	1	-	0	
Longitud tumoral (cm)*	5,51±1,72	-	4,54±1,25	0,122
Afectación >50% luz intestinal				
SÍ	18	-	15	0,038
NO	0	-	3	

CCR = Cáncer colorrectal, OBS = Obstruccion, OI = Obstrucción intestinal, Sint. GI = síntomas gastrointestinales, IMC = índice de masa corporal. DE= desviación estándar. * P = Significación obtenida mediante prueba de Kruskal-Wallis y prueba de Mann-Whitney. En restantes variables cuantitativas, con distribución normal, se utilizó test de ANOVA.

TABLA 8. Parámetros analíticos basales de los distintos grupos de estudio.

	Grupo 1 (CCR-O) (n=18)	Grupo 2 (OI BENIGNAS) (n=8)	Grupo 3 (CCR- NO) (n=218)	P
GLUCOSA (mg/dl)	115,35±29,40 ^a	142,30±38,50 ^a	104,21±34,03	0,017
UREA (mg/dl)	33,82±15,45	38,3±19,3	36,50±11,32	0,694
CREATININA (mg/dl)	0,9±0,15	1±0,28	0,97±0,17	0,287
SODIO (mEq/l) *	136,56±3,67 ^a	135,55±2,74 ^a	139,80±2,54	0,001
POTASIO (mEq/l)	3,83±0,50	4,22±0,90	4,10±0,49	0,171
HEMOGLOBINA (g/dl)	12,65±2,21	14,06±1,90 ^a	12,54±1,88	0,135
HEMATOCRITO (%)	38,47±5,36	41,40±5,97	37,82±5,10	0,225
VCM (fl)	84,60±11,78	89,51±6,45	85,07±5,82	0,339
LEUCOCITOS* (n/mm ³)	9852,17±4579,48 ^a	11289±4771,6 ^a	6957,36±1482,78	0,006
LINFOCITOS (n/mm ³)	1529,13±647,21 ^a	1760,1±731,52	1962,15±554,84	0,090
PCR (mg/dl)*	47,38±43,28 ^a	93,32±103,06 ^a	13,68±16,72	0,001
LDH (U/l)*	436,47± 281,60 ^a	401,0±107,56 ^a	286,52±73,43	0,000

CCR = Cáncer colorrectal, OBS = Obstructivo, OI = Obstrucción intestinal; PCR = proteína C reactiva. LDH = Lactato deshidrogenasa

Los datos se expresan como Media ± desviación estándar. * P = Significación obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de Mann-Whitney para las comparaciones post-hoc (a = diferencias significativas (DS) frente al grupo CCR NO OBS, b = diferencias significativas (DS) entre los grupos con OI). En las restantes variables, con distribución normal, se utilizó el test de ANOVA.

6.3. RESULTADOS ANALÍTICOS DE LOS MARCADORES TUMORALES

6.3.1. Antígeno carcinoembrionario (CEA) (ng/mL)

En la **Tabla 9** se presentan los datos del análisis estadístico del CEA, comparando cada grupo por separado (en los 3 momentos del análisis) y luego comparando todos los grupos en los 3 momentos del estudio.

	CCR NO OBST (n= 18)	OBST INT BENIGNAS (n= 8)	CCR OBST DRENADOS (n= 6)	CCR OBST OPERADOS (n= 12)	P*
Basal	6,68 ± 7,22	2,71 ± 1,60	10,37 ± 8,87	5,18 ± 3,74	<0,070
2ª Semana	(3,64 ± 4,32) ^A	3,73 ± 2,03	(3,97 ± 2,86) ^A	(2,94 ± 2,35) ^A	0,676
4ª Semana	(2,07 ± 1,25) ^A	2,63 ± 1,36	(2,95 ± 1,76) ^A	8 ± 14,31	0,229
P**	0,005	0,75	0,006	0,044	

Los datos se expresan como Media ± desviación estándar.

P* = Significación obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

P** = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman y la prueba de Wilcoxon para las comparaciones post-hoc (A= diferencias significativas frente a los valores basales).

Fig. 29: Comparación de los niveles del CEA basal en los grupos de estudio

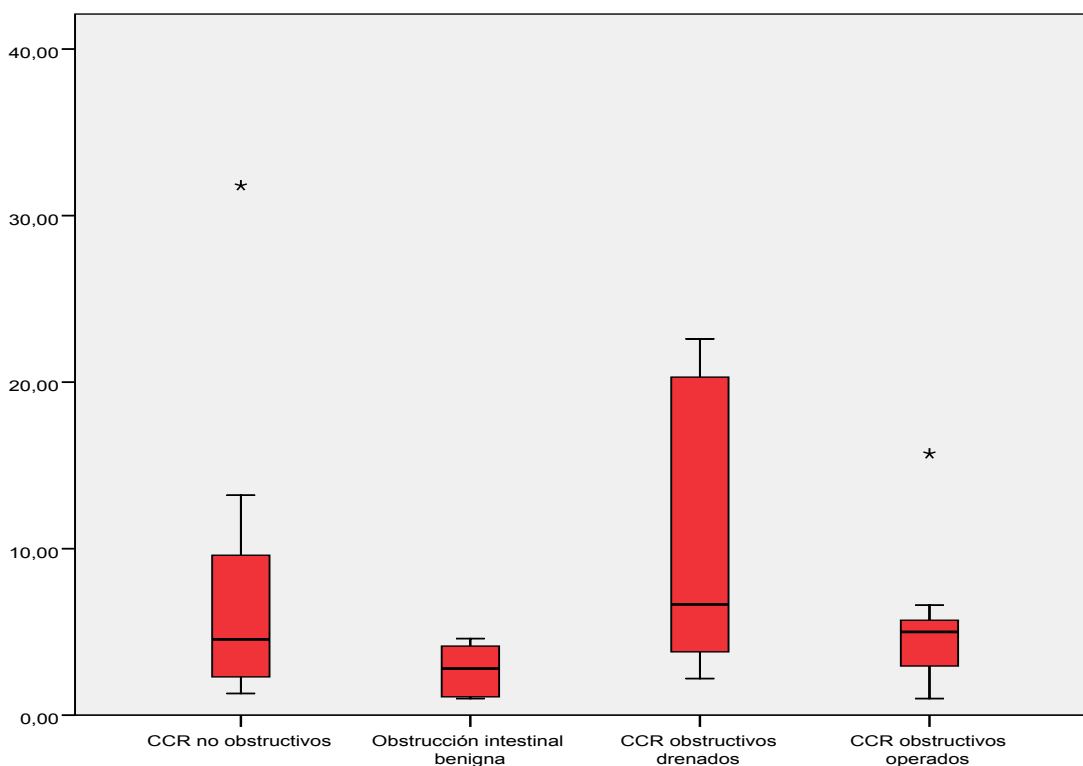


Fig. 30: Comparación de los niveles del CEA en la 2ª semana en los grupos de estudio

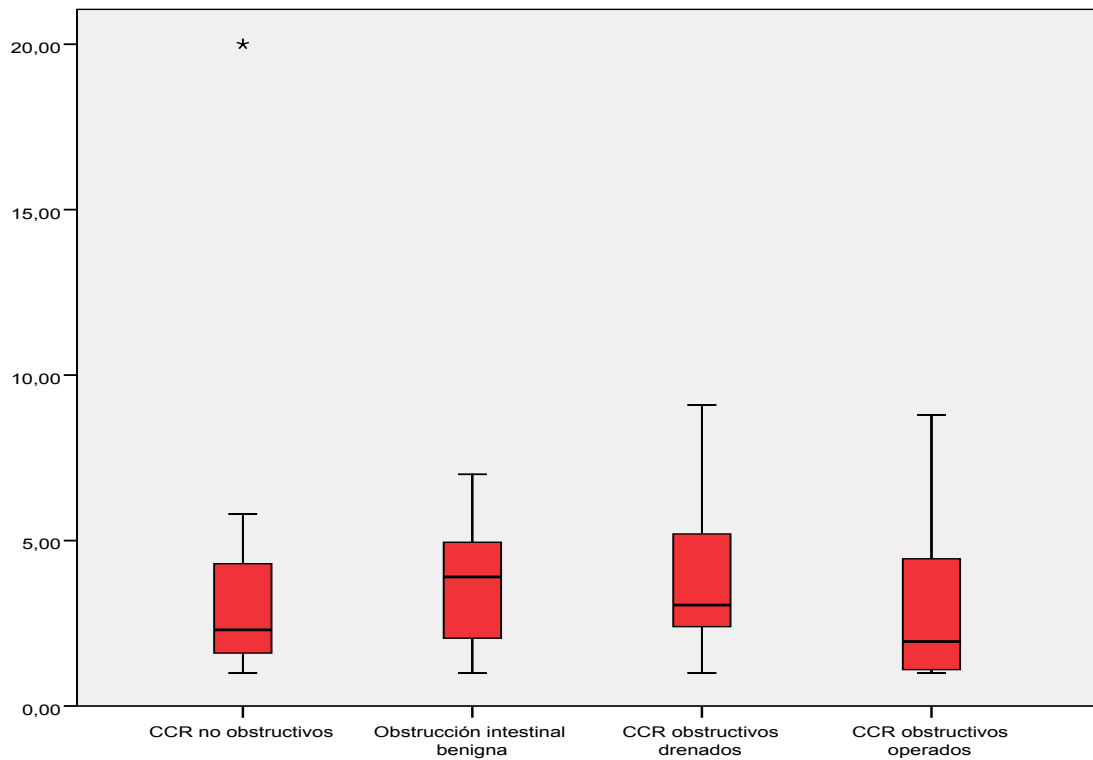


Fig. 31: Comparación de los niveles del CEA en la 4ª semana en los grupos de estudio

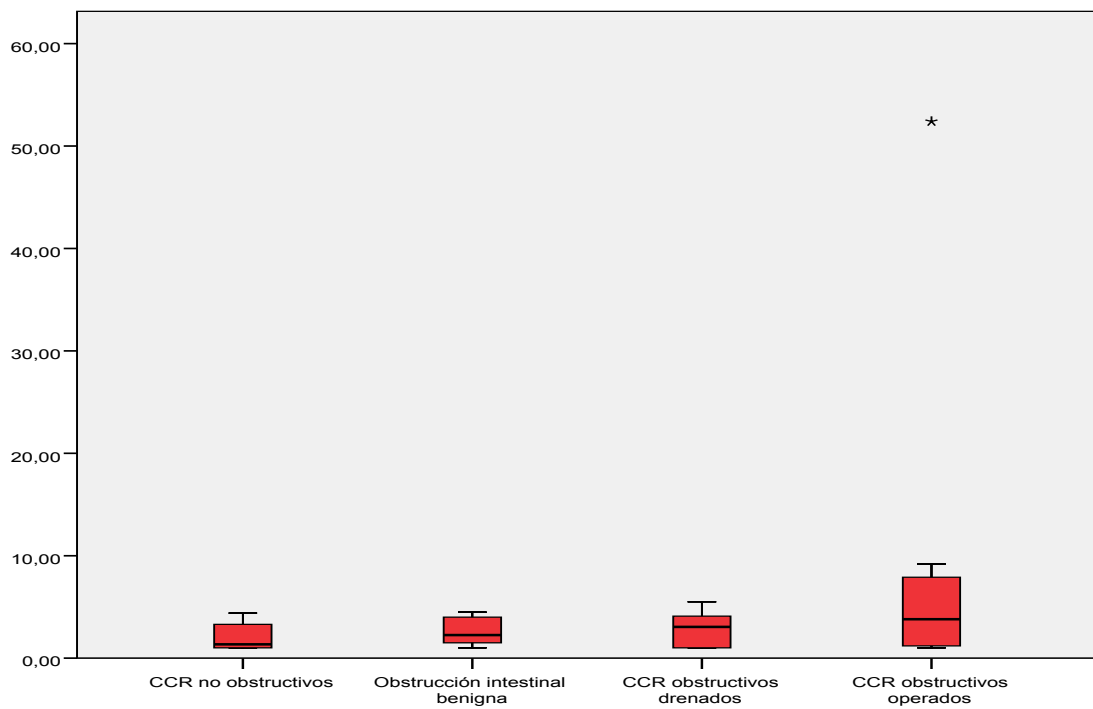
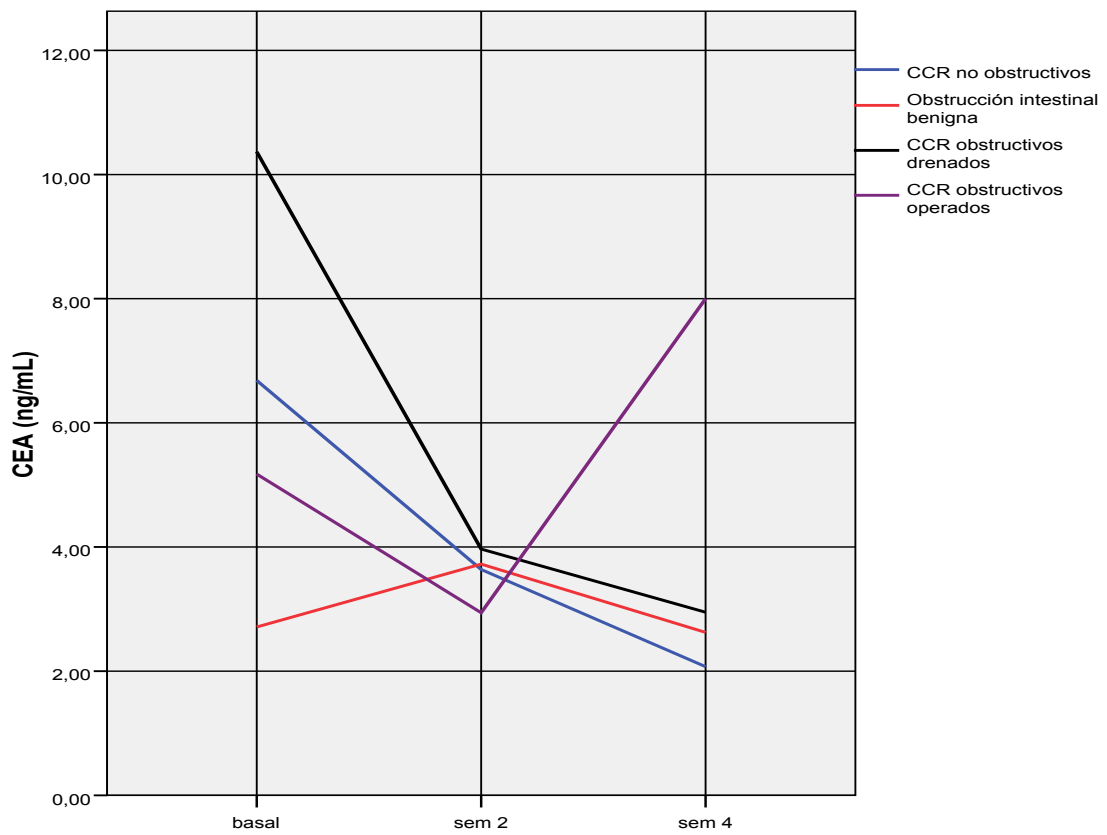


Fig. 32: Evolución del CEA en los grupos de estudio en los tres tiempos



6.3.2. CA 125 (U/mL)

En la **Tabla 10** se presentan los datos del análisis estadístico del CA 125, comparando cada grupo por separado (en los 3 momentos del análisis) y luego comparando todos los grupos en los 3 momentos del estudio.

	CCR NO OBST (n= 18)	OBST INT BENIGNAS (n= 8)	CCR OBST DRENADOS (n= 6)	CCR OBST OPERADOS (n= 12)	P*
Basal	11,79 ± 10,54	(37,46 ± 27,40) ^a	(34,77 ± 35,16) ^a	(40,93 ± 18) ^a	<0,001
2ª Semana	(43,68 ± 21,18) ^A	(97 ± 107,26) ^A	(69,45 ± 40,20) ^A	(99,15 ± 64,27) ^A	0,072
4ª Semana	(20,22 ± 16,05) ^{A,B}	(26,93 ± 18,40) ^B	(38,37 ± 41,62) ^B	(30,34 ± 19,12) ^{A,B}	0,526
P**	0,001	0,010	0,009	<0,001	

CCR = cáncer colorrectal; OBST: obstrucción. INT: intestinal.

Los datos se expresan como Media ± desviación estándar.

P* = Significación obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de Mann-Whitney para las comparaciones post-hoc (a= diferencias significativas (DS) frente al grupo Control).

P** = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman y la prueba de Wilcoxon para las comparaciones post-hoc (A= diferencias significativas frente a los valores basales, B= DS frente a los valores de la semana 2).

Fig. 33: Comparación de los niveles del CA 125 basal en los grupos de estudio

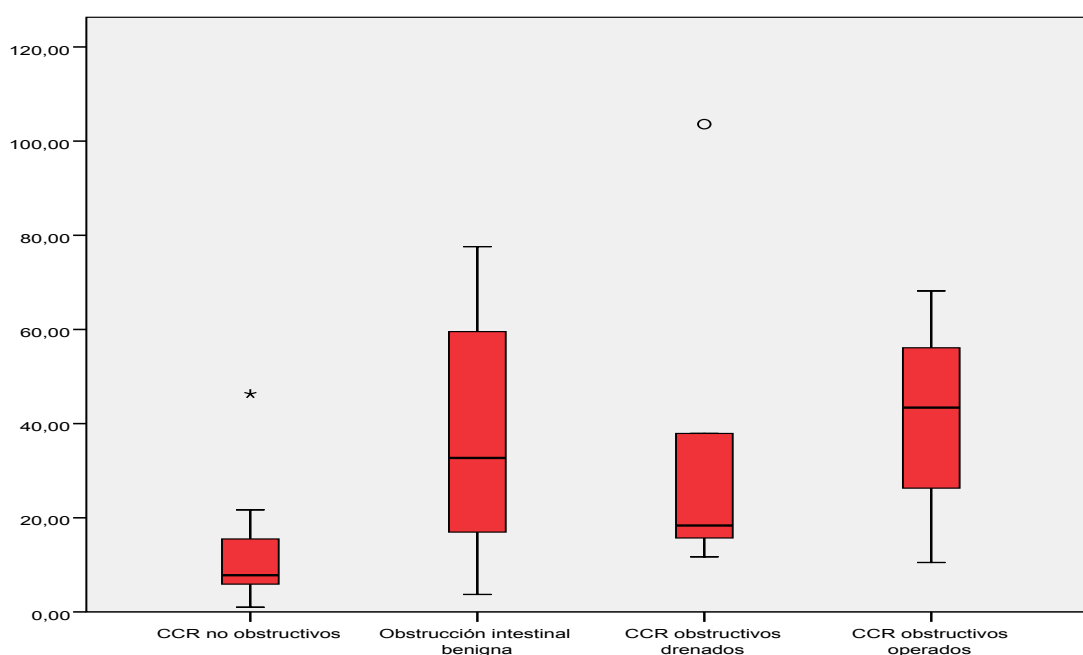


Fig. 34: Comparación de los niveles del CA 125 en 2ª semana en los grupos de estudio

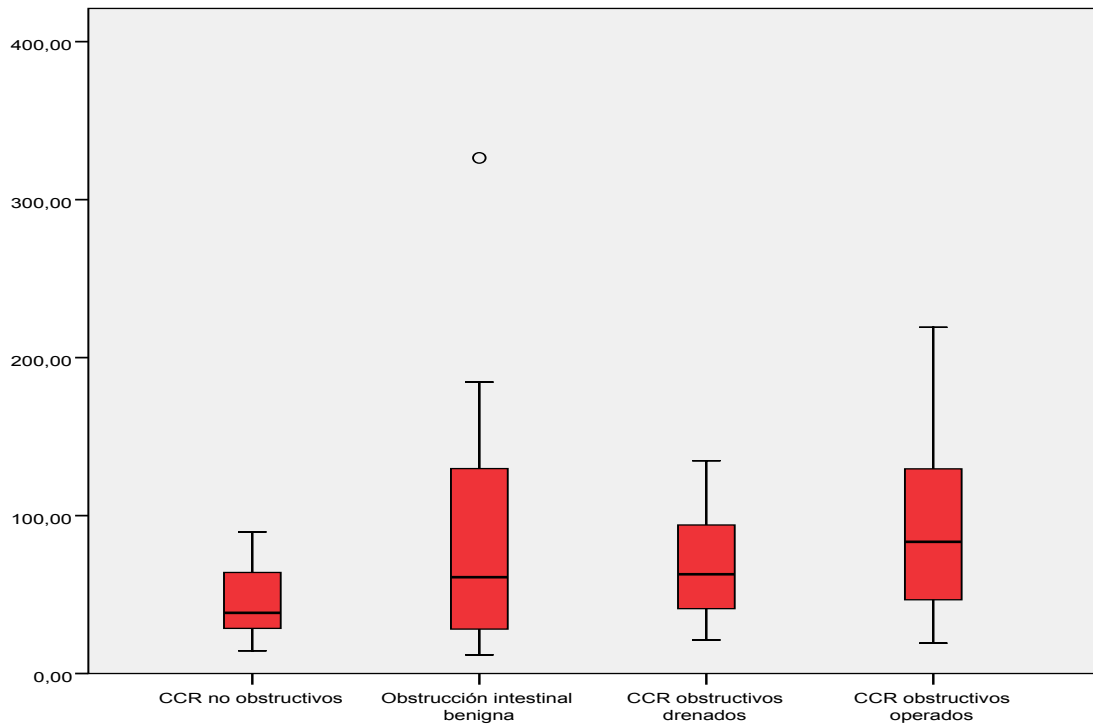


Fig. 35: Comparación de los niveles del CA 125 en 4ª semana en los grupos de estudio

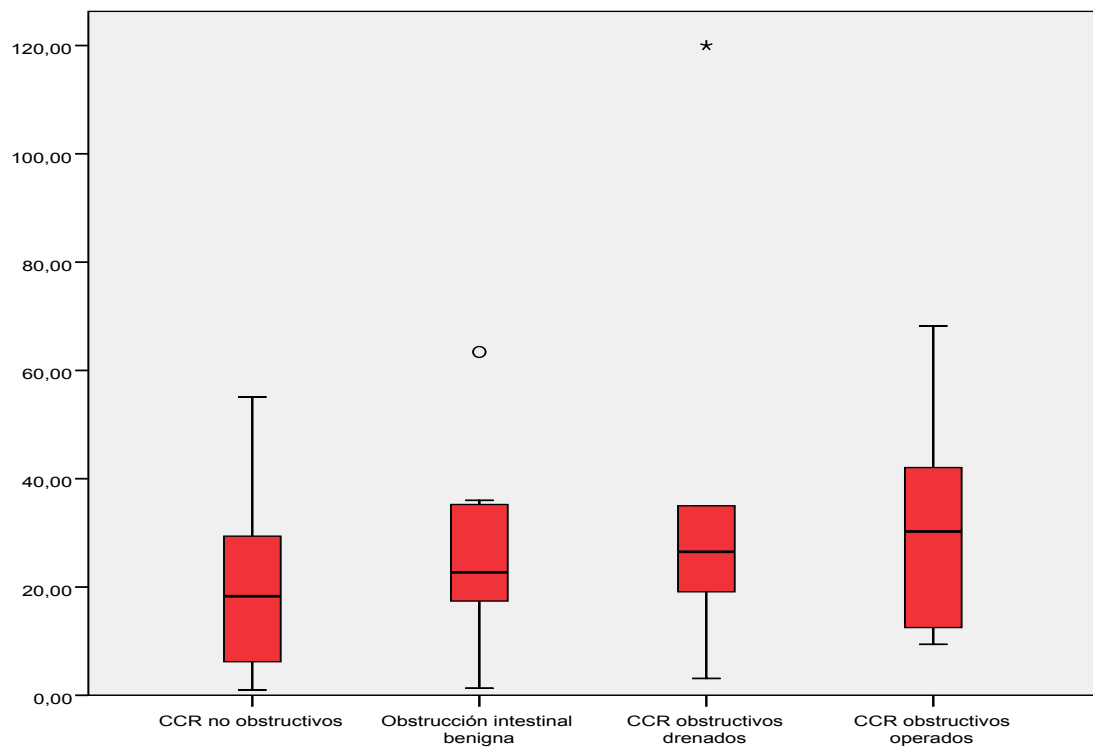
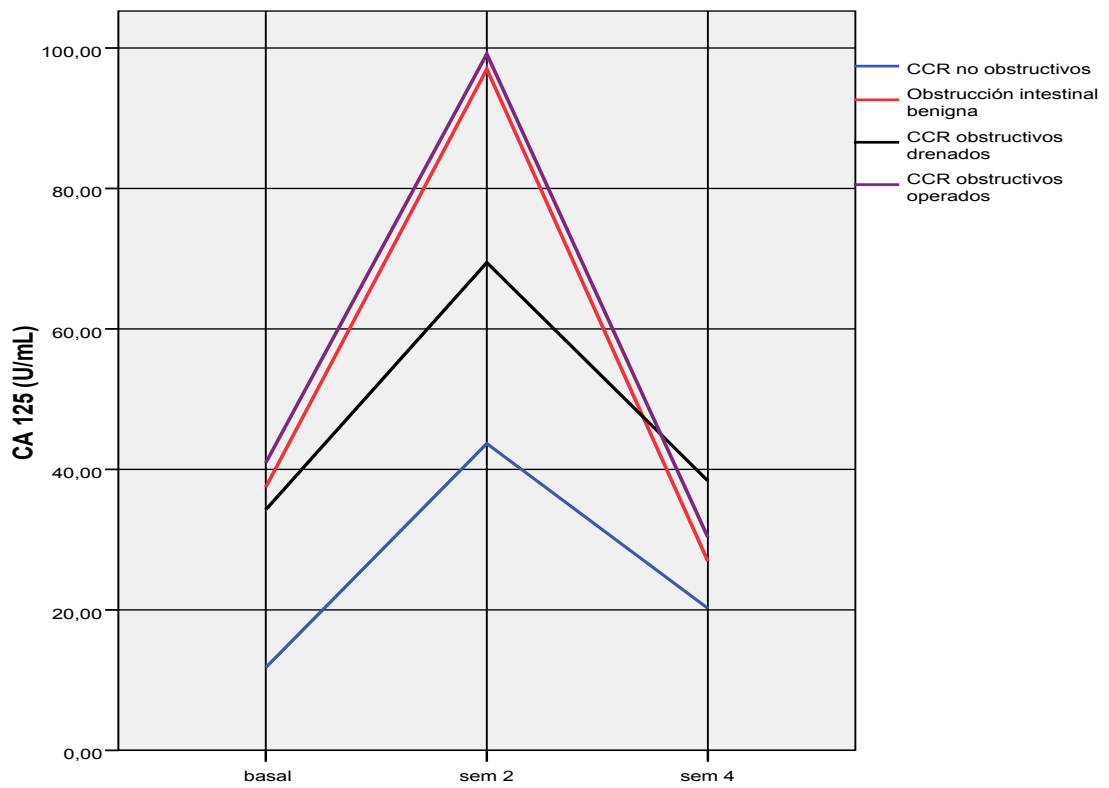


Fig. 36: Evolución del CA 125 en los grupos de estudio en los tres tiempos



6.3.3. CA 19.9 (U/mL)

En la **Tabla 11** se presentan los datos del análisis estadístico del CA 19.9 comparando cada grupo por separado (en los 3 momentos del análisis) y luego comparando todos los grupos en los 3 momentos del estudio.

	CCR NO OBST (n= 18)	OBST INT BENIGNAS (n= 8)	CCR OBST DRENADOS (n= 6)	CCR OBST OPERADOS (n= 12)	P*
Basal	12,13 ± 15,15	17,81 ± 16,85	70,53 ± 120,18	14,98 ± 8,82	0,660
2ª Semana	7,82 ± 7,62	19,31 ± 20,52	43,92 ± 88,24	18,33 ± 19,66	0,267
4ª Semana	8,57 ± 7,43	32,48 ± 55,96	29,58 ± 59,17	17,48 ± 17,90	0,366
P**	0,497	0,908	0,183	0,212	

CCR = cáncer colorrectal. OBST: obstrucción. INT: intestinal.
 Los datos se expresan como Media ± desviación estándar.
 P* = Significación obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis.
 P** = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman.

Fig. 37: Comparación de los niveles del CA 19.9 basal en los grupos de estudio

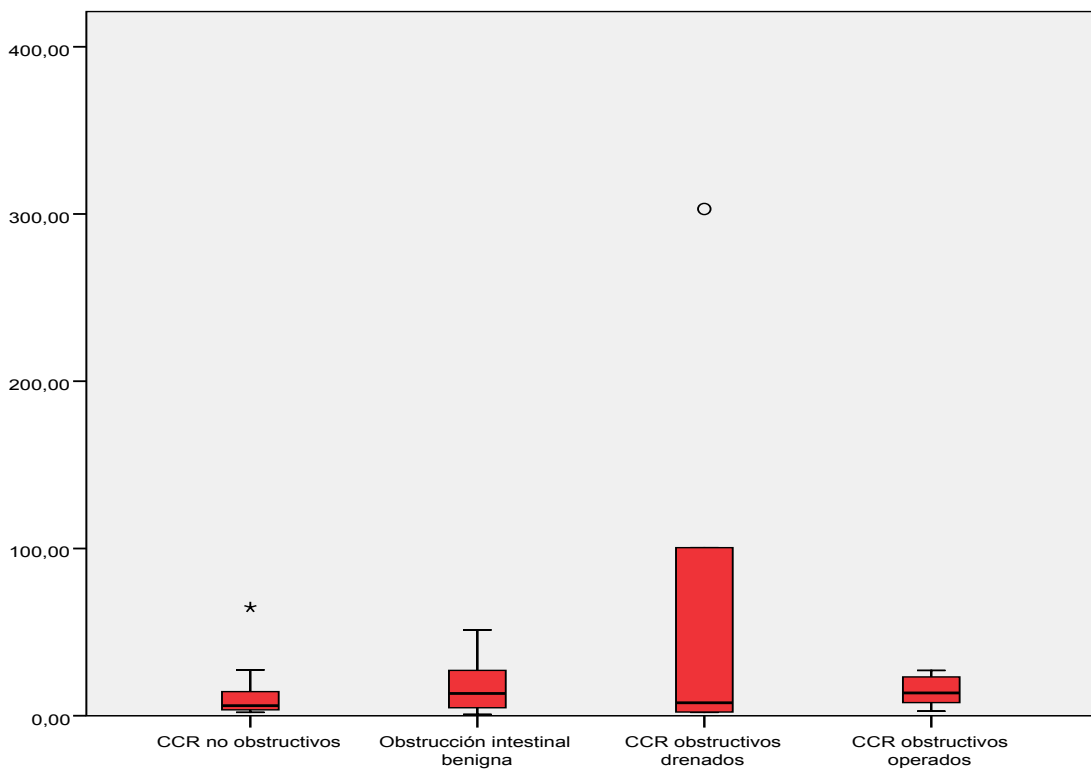


Fig. 38: Comparación de los niveles del CA 19.9 en 2ª semana en los grupos de estudio

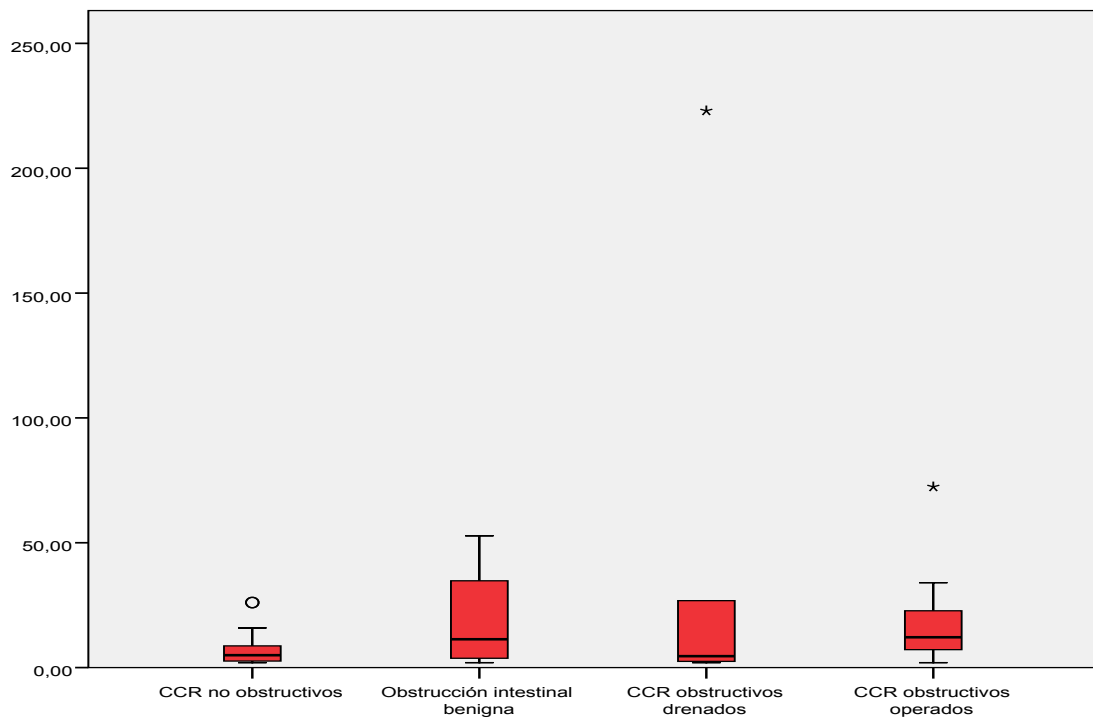


Fig. 39: Comparación de los niveles del CA 19.9 en 4ª semana en los grupos de estudio

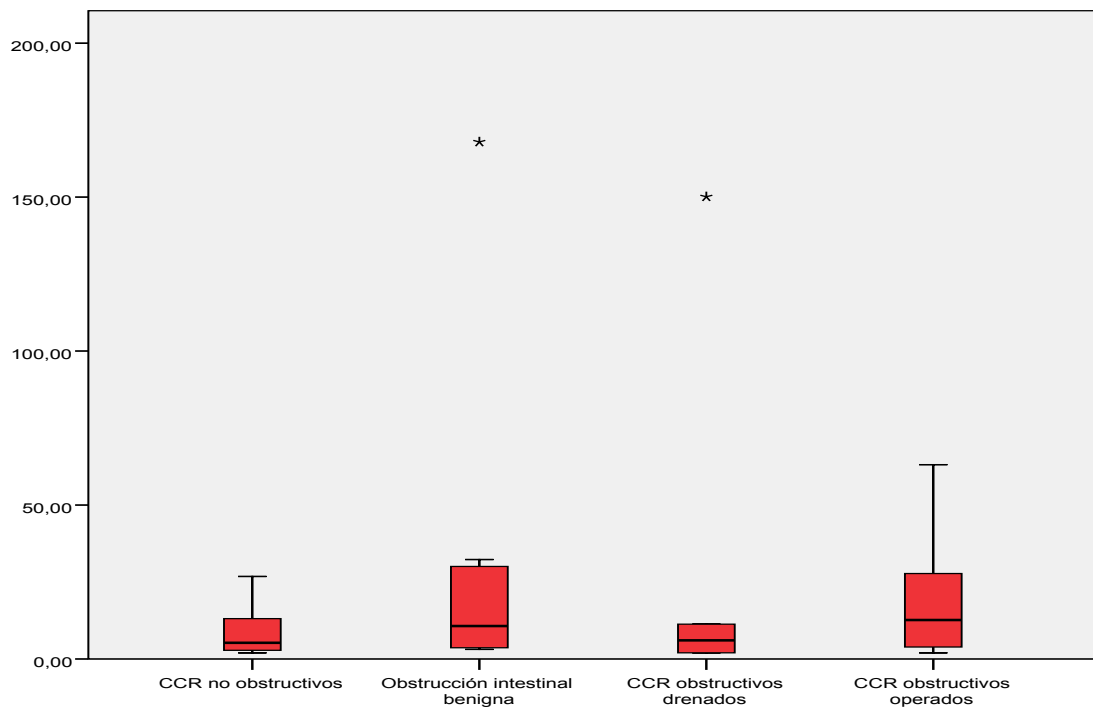
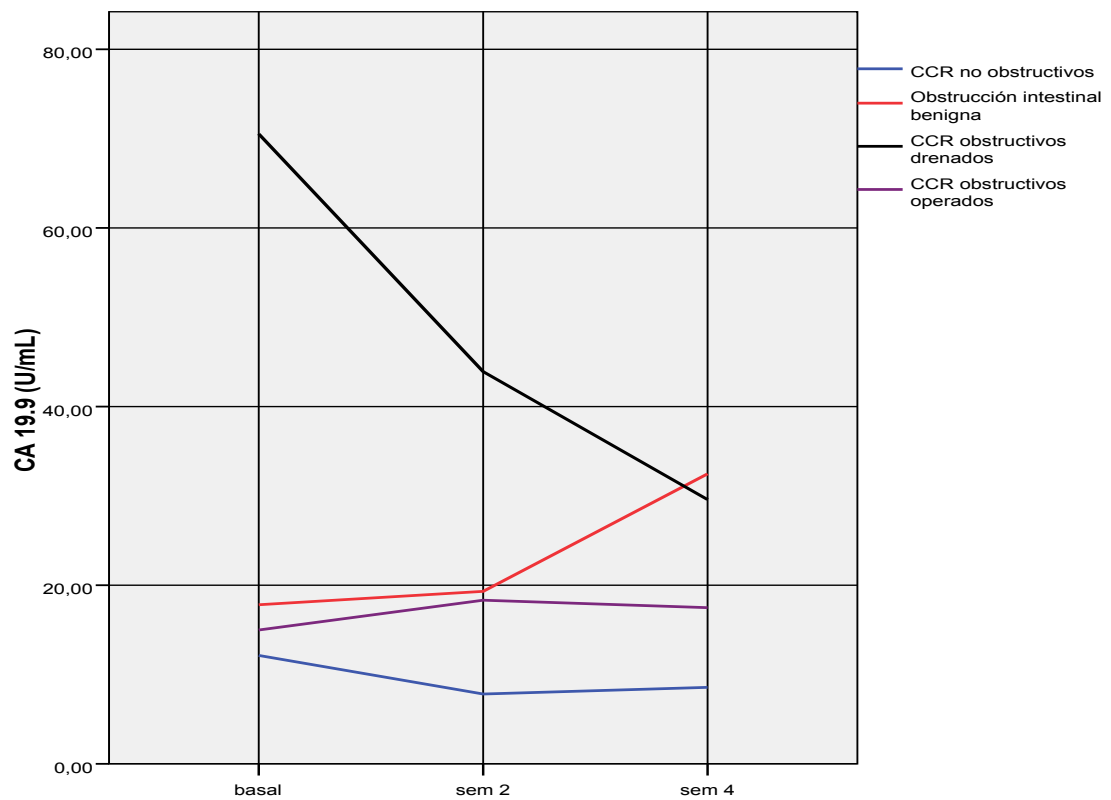


Fig. 40: Evolución del CA 19.9 en los grupos de estudio en los tres tiempos



6.3.4. CYFRA 21.1 (ng/mL)

En la **Tabla 12** se presentan los datos del análisis estadístico del CYFRA 21.1, comparando cada grupo por separado (en los 3 momentos del análisis) y luego comparando todos los grupos en los 3 momentos del estudio.

	CCR NO OBST (n= 18)	OBST INT BENIGNAS (n= 8)	CCR OBST DRENADOS (n= 6)	CCR OBST OPERADOS (n= 12)	P*
Basal	1,27 ± 8,75	2,21 ± 1,32	1,60 ± 0,8	2,46 ± 2,48	0,212
2ª Semana	0,85 ± 0,5	(0,68 ± 0,76) ^A	1,1 ± 1	1,95 ± 1,88	0,147
4ª Semana	1,52 ± 2,46	(0,68 ± 0,30) ^A	0,88 ± 0,92	(1,74 ± 2,97) ^A	0,936
P**	0,531	0,024	0,094	0,044	

CCR = cáncer colorrectal. OBST: obstrucción. INT: intestinal.

Los datos se expresan como Media ± desviación típica.

P* = Significación obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

P** = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman y la prueba de Wilcoxon para las comparaciones post-hoc (A= diferencias significativas frente a los valores basales).

Fig. 41: Comparación de los niveles del CYFRA 21.1 basal en los grupos de estudio

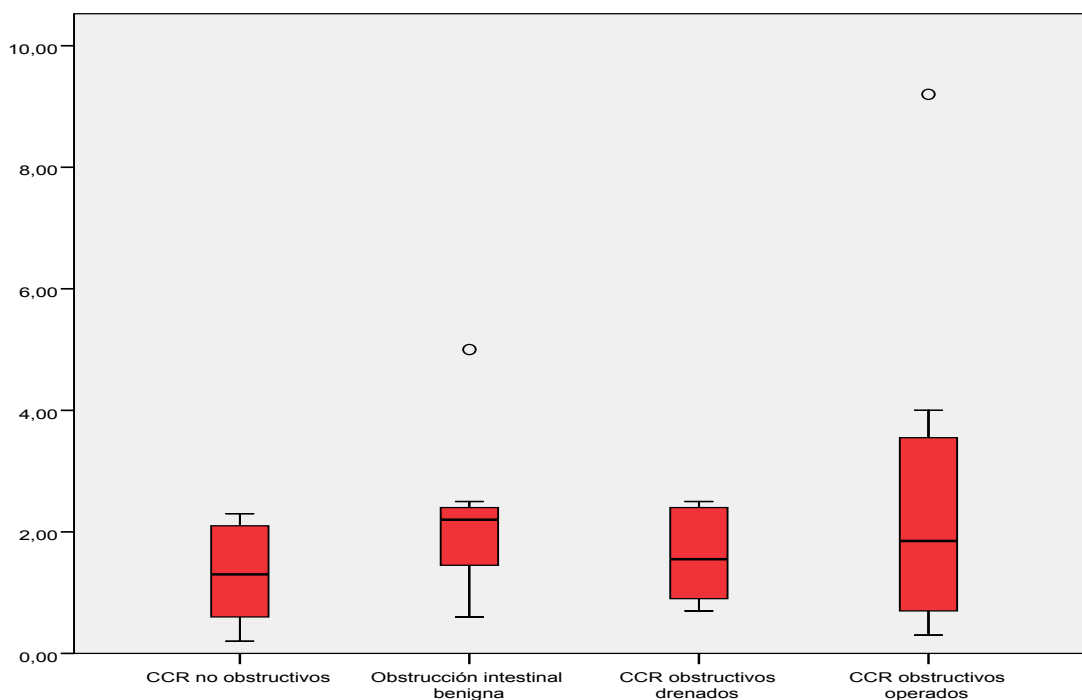


Fig. 42: Comparación de los niveles CYFRA 21.1 en 2ª semana en los grupos de estudio

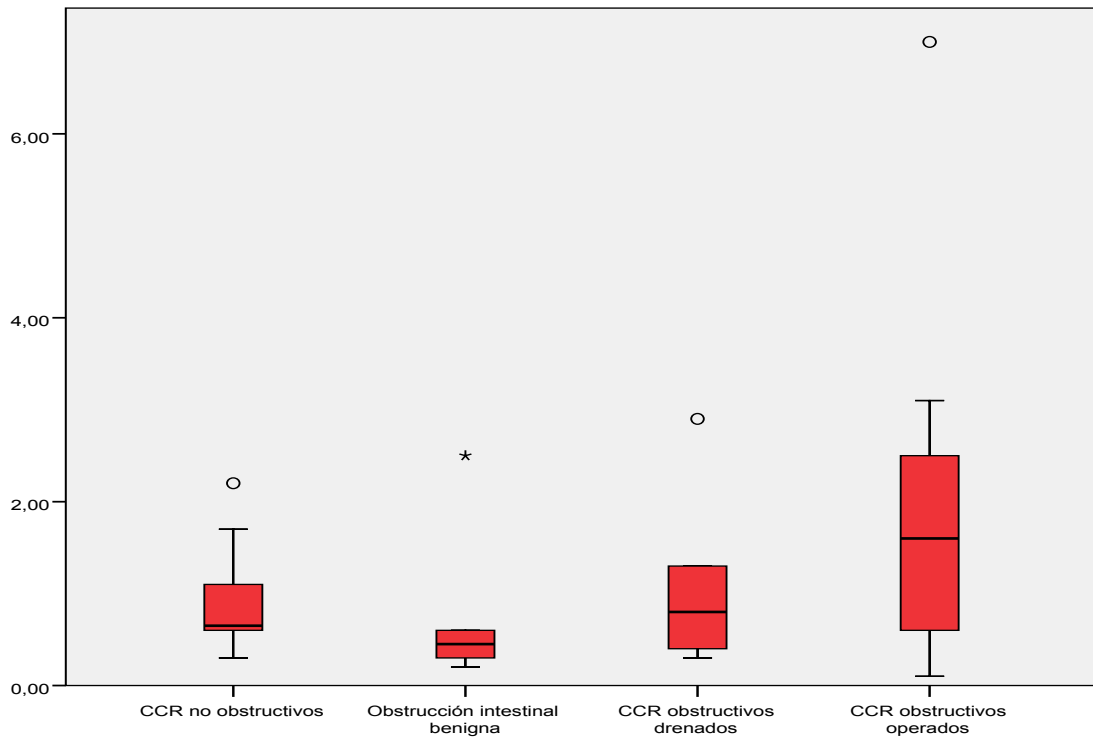


Fig. 43: Comparación de los niveles CYFRA 21.1 en 4ª semana en los grupos de estudio

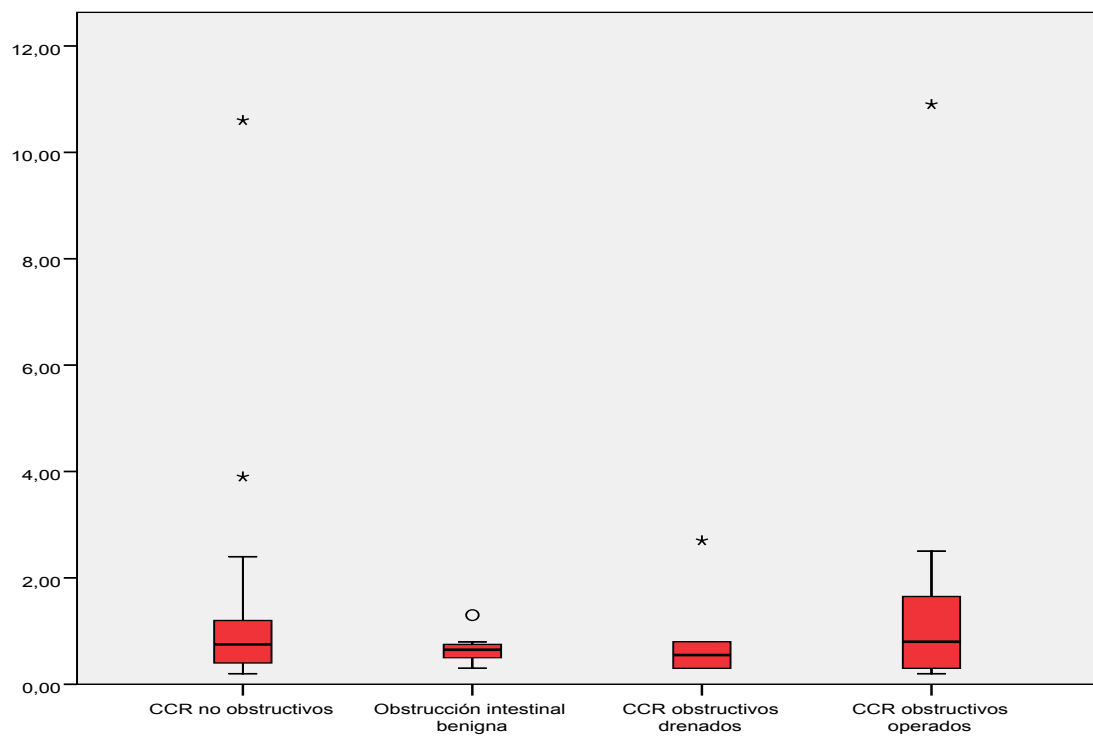
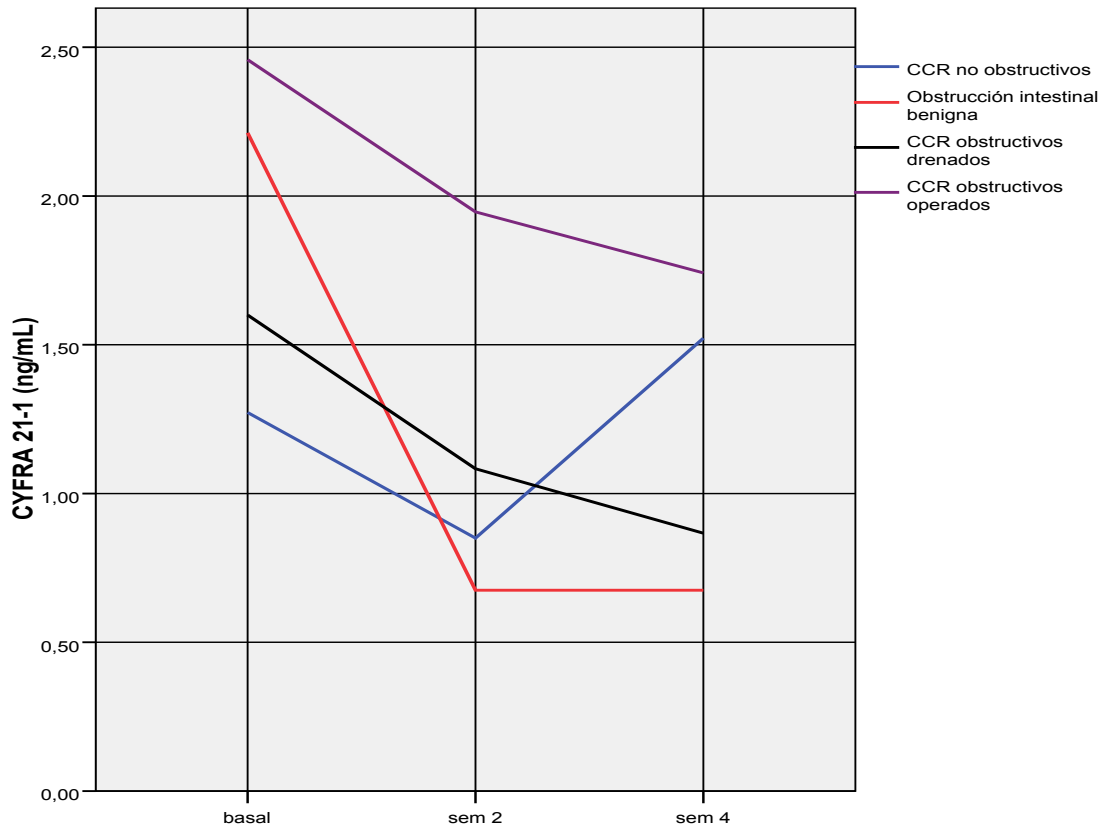


Fig. 44: Evolución del CYFRA 21.1 en los grupos de estudio en los tres tiempos



6.3.5. TPA (U/L)

En la **Tabla 13** se presentan los datos del análisis estadístico del TPA, comparando cada grupo por separado (en los 3 momentos del análisis) y luego comparando todos los grupos en los 3 momentos del estudio.

	CCR NO OBST (n= 18)	OBST INT BENIGNAS (n= 8)	CCR OBST DRENADOS (n= 6)	CCR OBST OPERADOS (n= 12)	P*
BASAL	65,36 ± 27,6	102,6 ± 62,26	59,65 ± 22,83	131,62 ± 126,53	0,072
2ª Semana	60,2 ± 21	58,2 ± 32,94	52,05 ± 22,28	78,43 ± 28,16	0,169
4ª Semana	63,8 ± 59,4	46,36 ± 21,65	51,07 ± 24,73	106,18 ± 165,96	0,897
P**	0,128	0,093	0,957	0,174	

CCR = cáncer colorrectal. OBST: obstrucción. INT: intestinal.
 Los datos se expresan como Media ± desviación estándar.
 P* = Significación obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis.
 P** = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman.

Fig. 45: Comparación de los niveles del TPA basal en los grupos de estudio

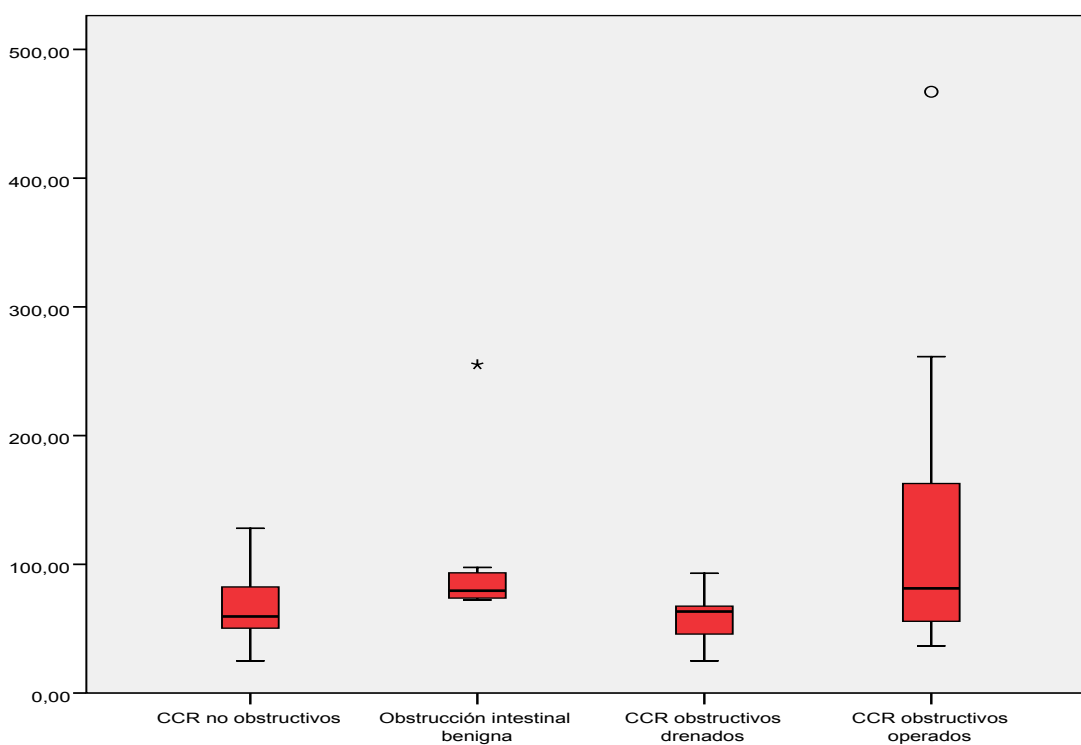


Fig. 46: Comparación de los niveles del TPA en la 2ª semana en los grupos de estudio

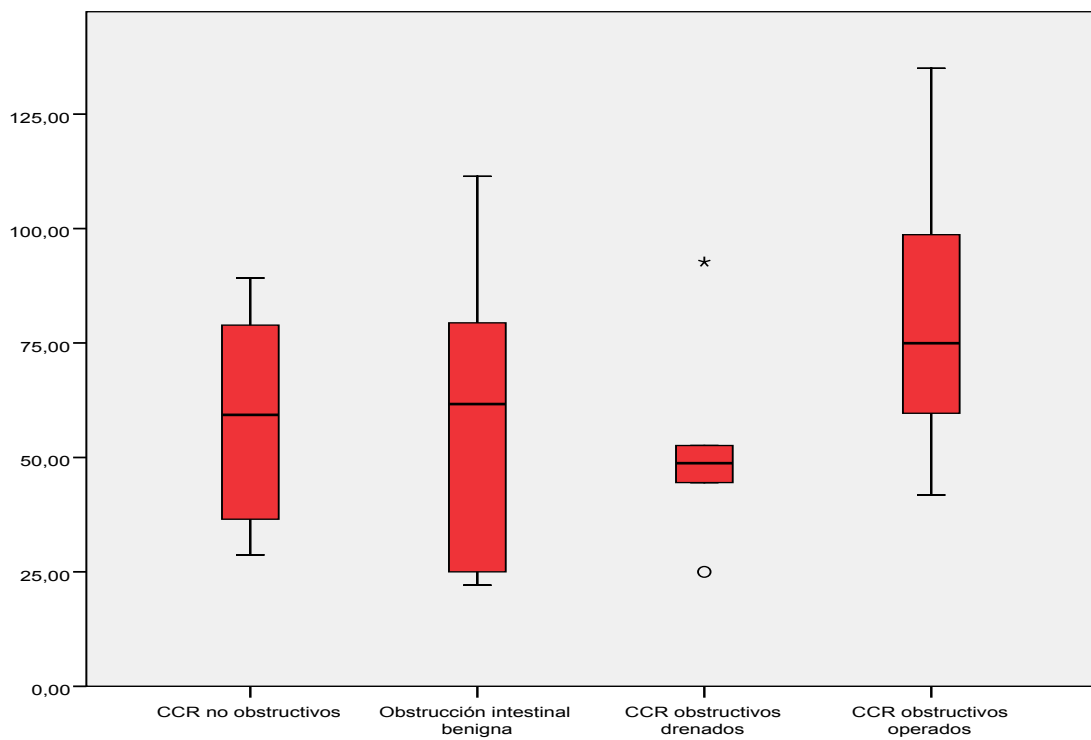


Fig. 47: Comparación de los niveles del TPA en la 4ª semana en los grupos de estudio

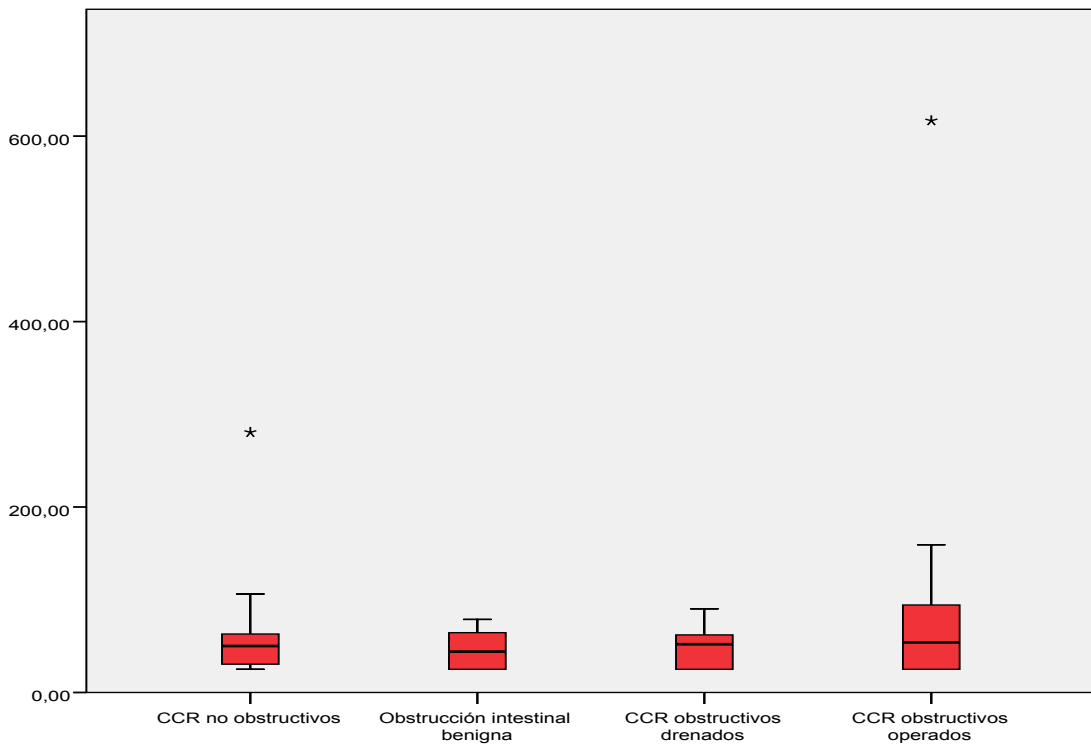
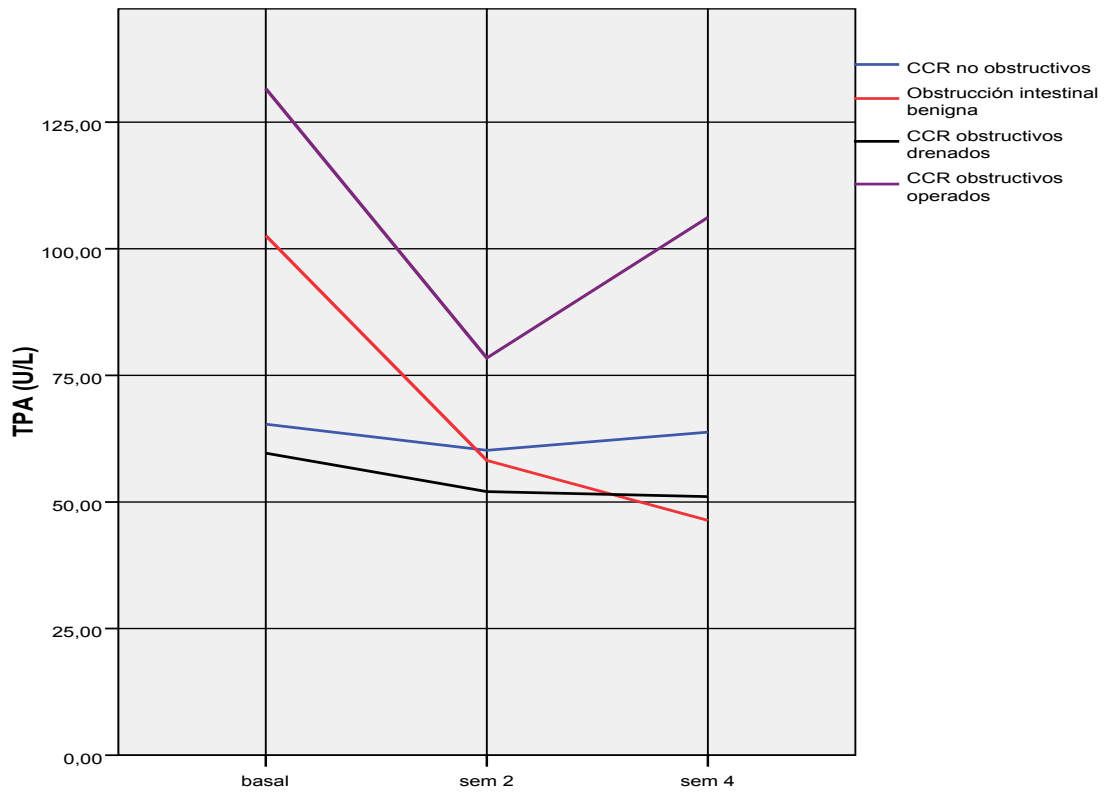


Fig. 48: Evolución del TPA en los grupos de estudio en los tres tiempos



6.3.6. Comparación de los distintos marcadores tumorales en el grupo de drenados.

CEA

En la **Tabla 14** se presentan los datos del análisis estadístico del CEA en el grupo de drenados en los distintos tiempos, incluyendo la medición tras la colocación de la prótesis.

CEA	cea0	cea@	cea2	cea4	P
	10,37 ± 8,87	8,02 ± 6,43	3,97 ± 2,86 ^{A,B}	2,95 ± 1,76 ^{A,B}	0,002

Los datos se expresan como media y desviación típica.

P = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman y la prueba de Wilcoxon para las comparaciones post-hoc (A= diferencias significativas frente a los valores basales, B= DS frente a los valores de la semana @).

Fig. 49: Niveles del CEA en el grupo de drenados

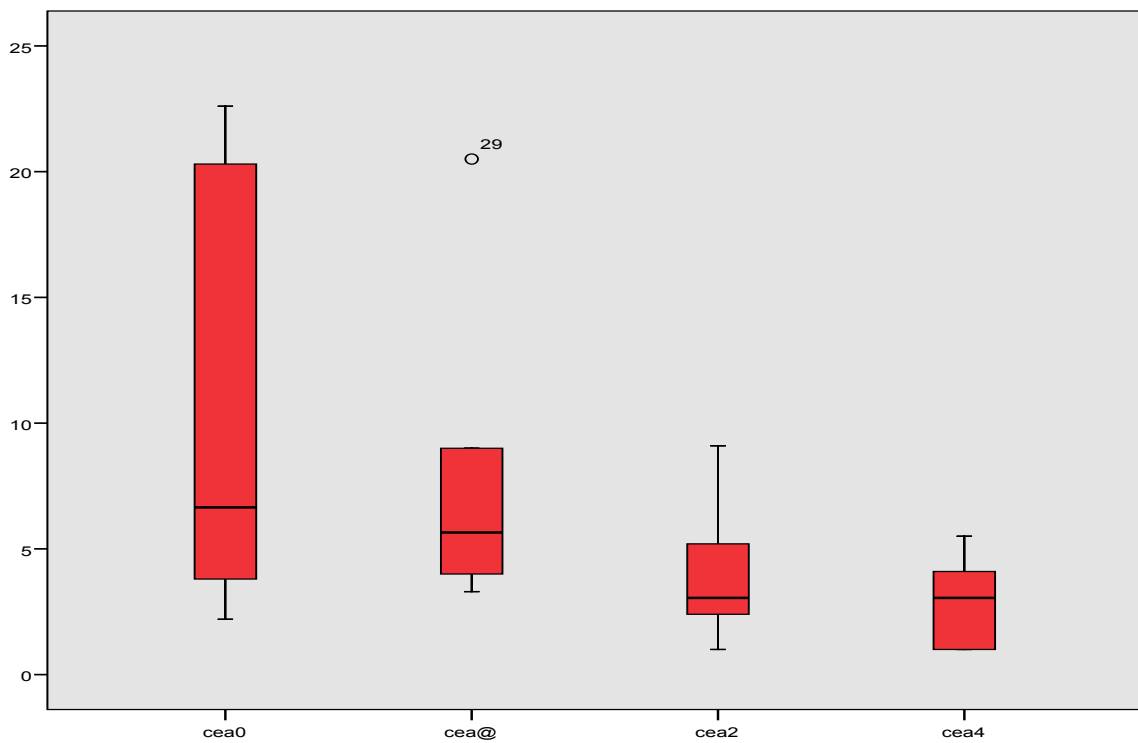
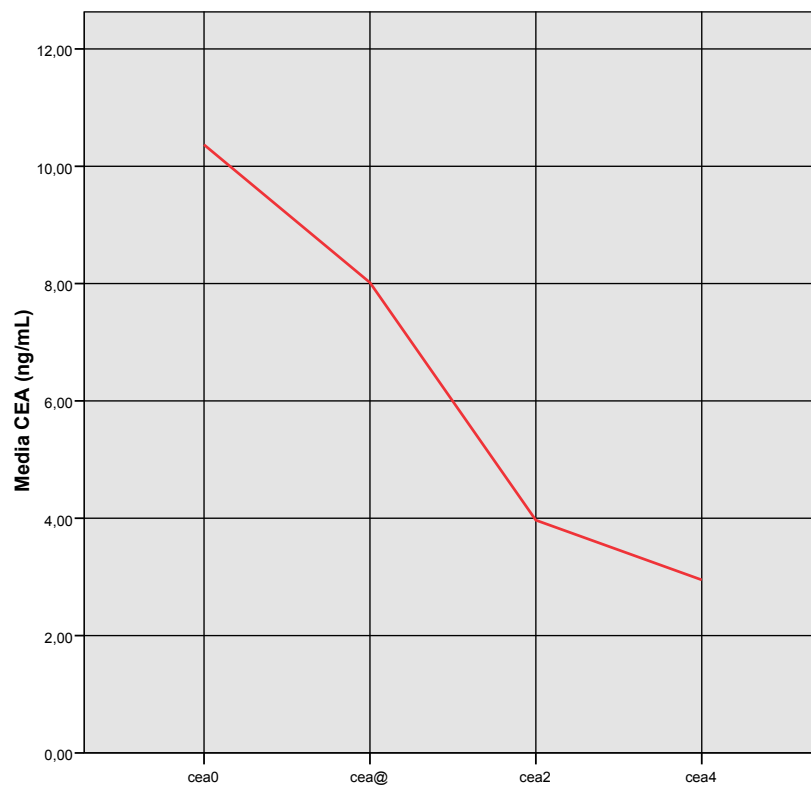


Fig. 50: Evolución del CEA en el grupo de drenados



CA 125

En la **Tabla 15** se presentan los datos del análisis estadístico del CA 125 en el grupo de drenados en los distintos tiempos, incluyendo la medición tras la colocación de la prótesis.

CA125	Basal	ca125@	Sem. 2	Sem. 4	P
	34,27 ± 35,16	47,58 ± 35,48 ^A	69,45 ± 40,20 ^{A,B}	38,37 ± 41,62 ^C	0,002

Los datos se expresan como media y desviación típica.

P = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman y la prueba de Wilcoxon para las comparaciones post-hoc (A= diferencias significativas frente a los valores basales, B= DS frente a los valores de la semana @, C= DS frente a la semana 2).

Fig. 51: Niveles del CA 125 en el grupo de drenados

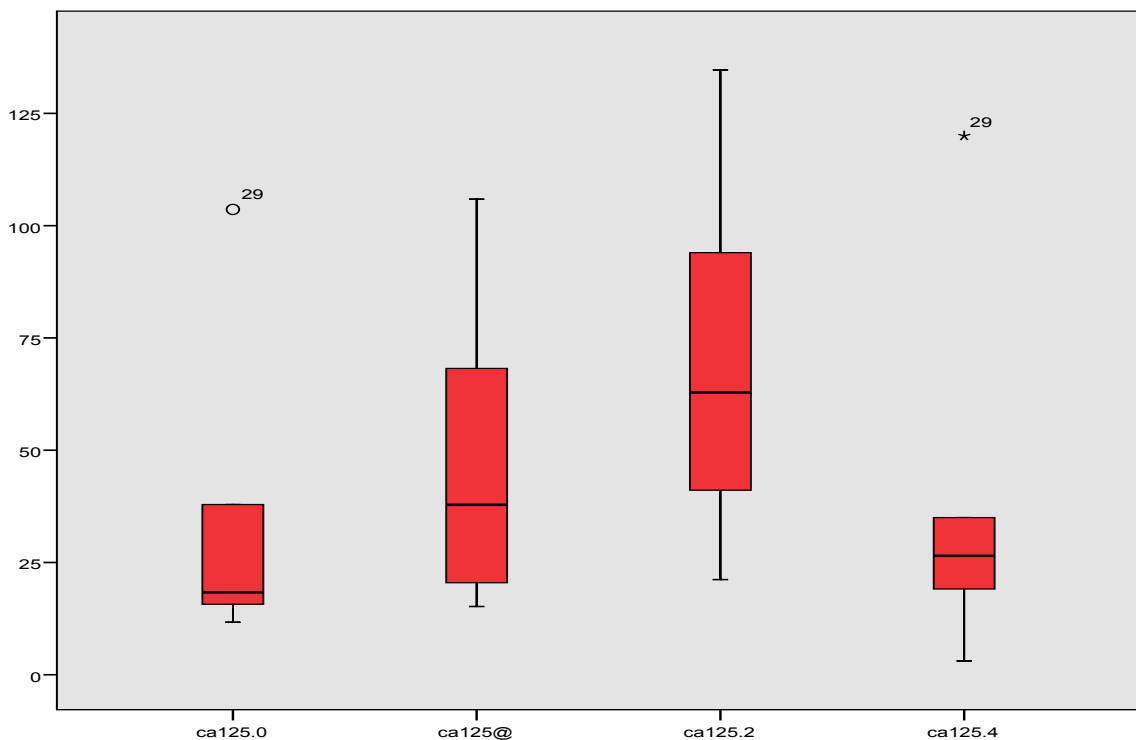
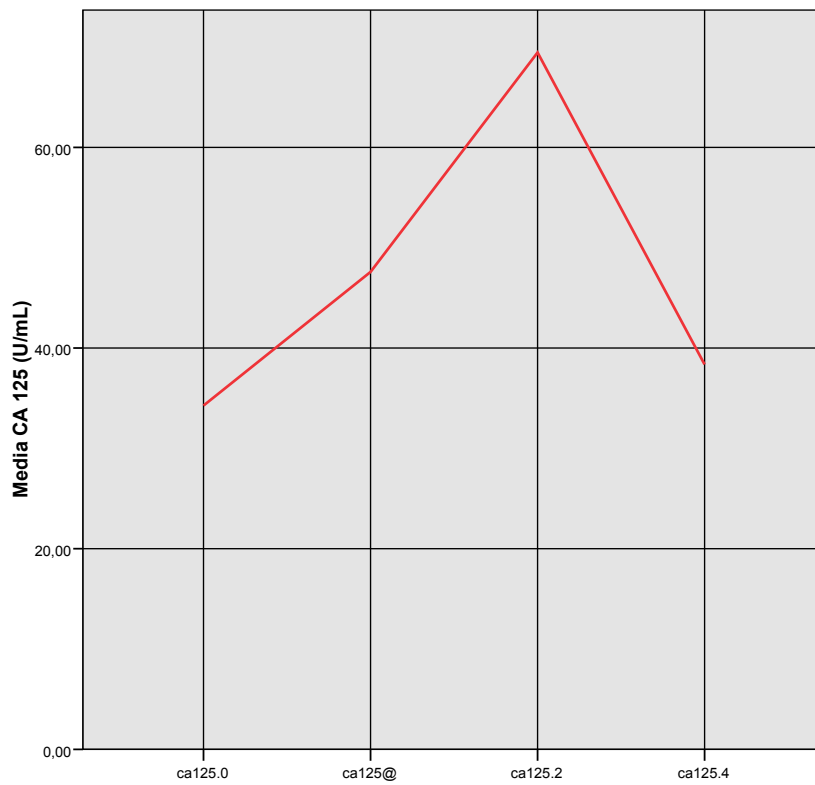


Fig. 52: Evolución del CA 125 en el grupo de drenados



CA 19.9

En la **Tabla 16** se presentan los datos del análisis estadístico del CA 19.9 en el grupo de drenados en los distintos tiempos, incluyendo la medición tras la colocación de la prótesis.

CA19.9	ca19.9.0	ca19.9@	ca19.9.2	ca19.9.4	P
	70,53 ± 120,18	50,78 ± 83,49	43,92 ± 88,24	29,58 ± 59,17	0,123

Los datos se expresan como media y desviación típica.
P = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman.

Fig. 53: Niveles del CA 19.9 en el grupo de drenados

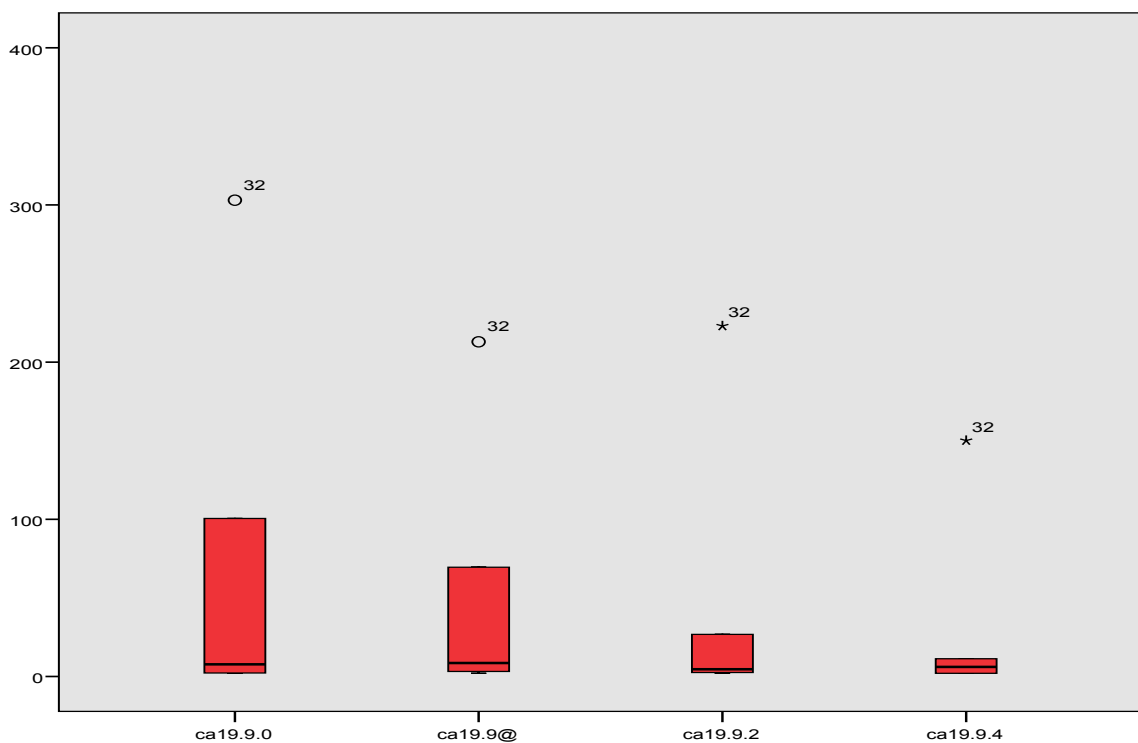
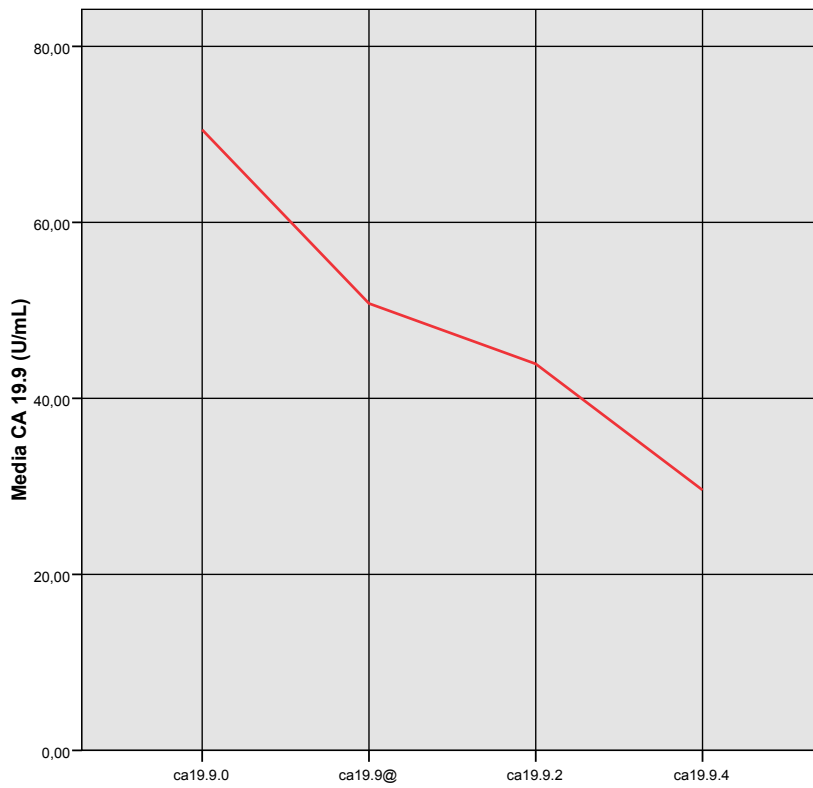


Fig. 54: Evolución del CA 19.9 en el grupo de drenados



CYFRA 21.1

En la **Tabla 17** se presentan los datos del análisis estadístico del CYFRA 21.1 en el grupo de drenados en los distintos tiempos, incluyendo la medición tras la colocación de la prótesis.

CYFRA	cyfra0	cyfra@	cyfra2	cyfra4	P
	1,60 ± 0,79	1,15 ± 0,70	1,08 ± 0,97	0,87 ± 0,92	0,227

Los datos se expresan como media y desviación típica.
P = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman.

Fig. 55: Niveles del CYFRA 21.1 en el grupo de drenados

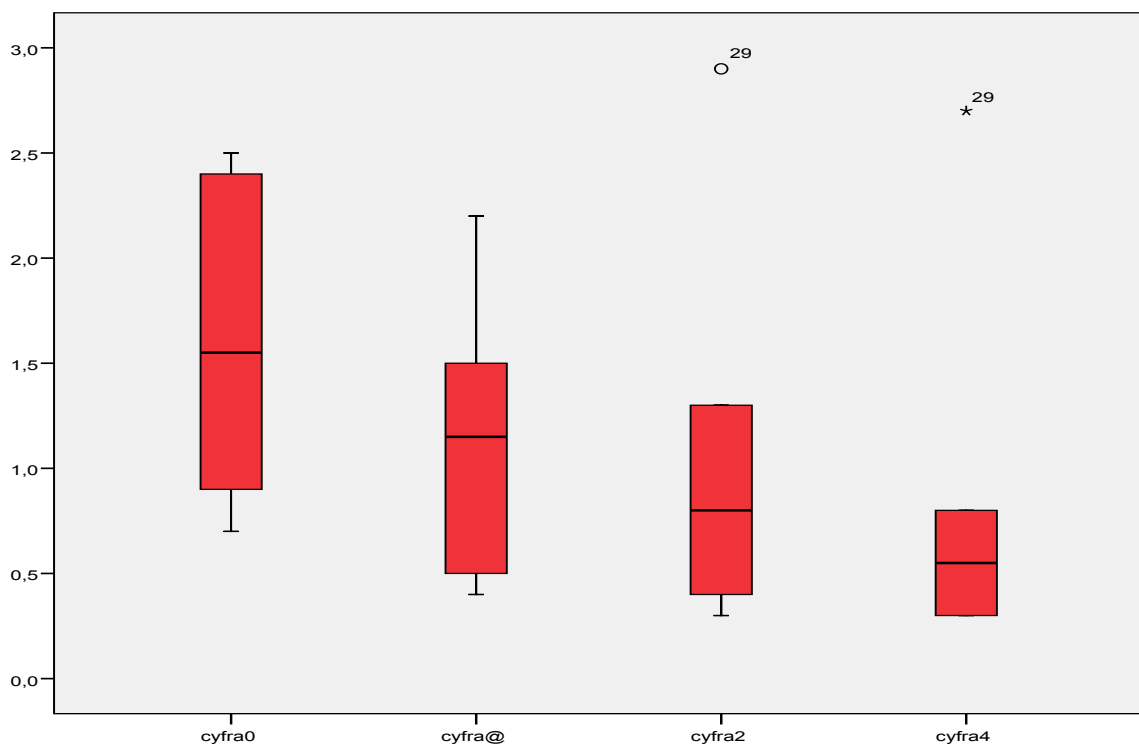
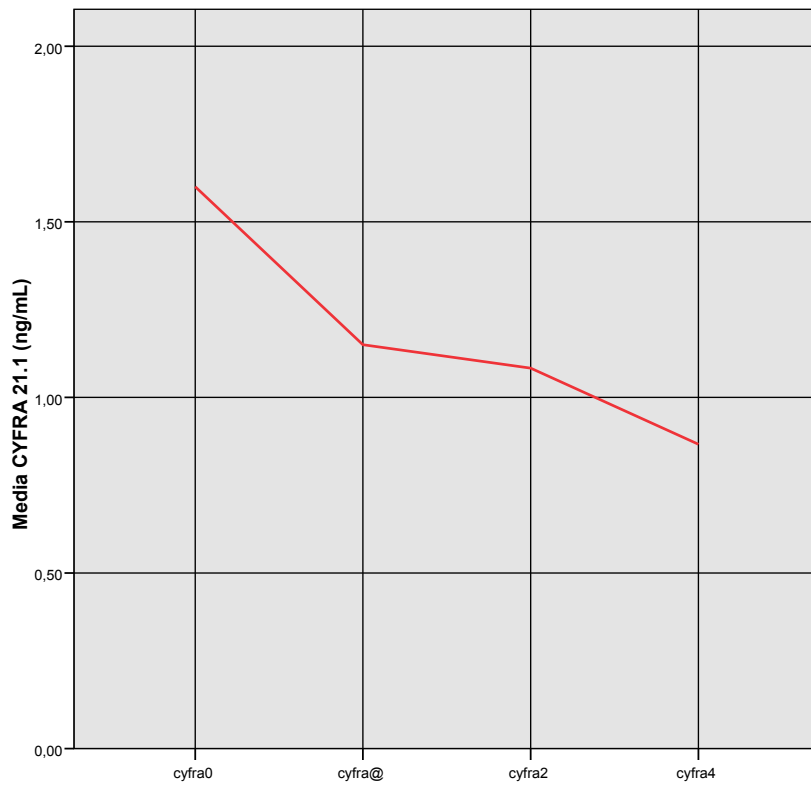


Fig. 56: Evolución del CYFRA 21.1 en el grupo de drenados



TPA

En la **Tabla 18** se presentan los datos del análisis estadístico del TPA en el grupo de drenados en los distintos tiempos, incluyendo la medición tras la colocación de la prótesis.

TPA	tpa0	tpa@	tpa2	tpa4	P
	59,65 ± 22,83	56,73 ± 16,13	52,05 ± 22,28	51,07 ± 24,73	0,997

Los datos se expresan como media y desviación típica.
P = Significación obtenida mediante la prueba de Friedman.

Fig. 57: Niveles del TPA en el grupo de drenados

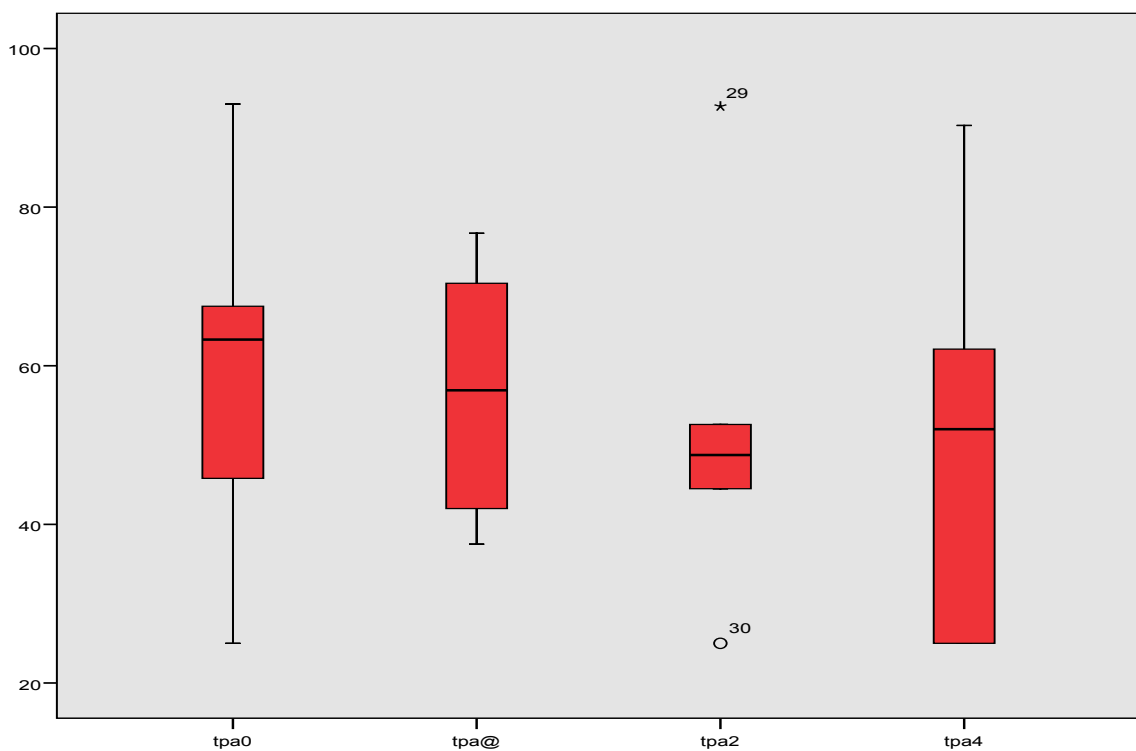
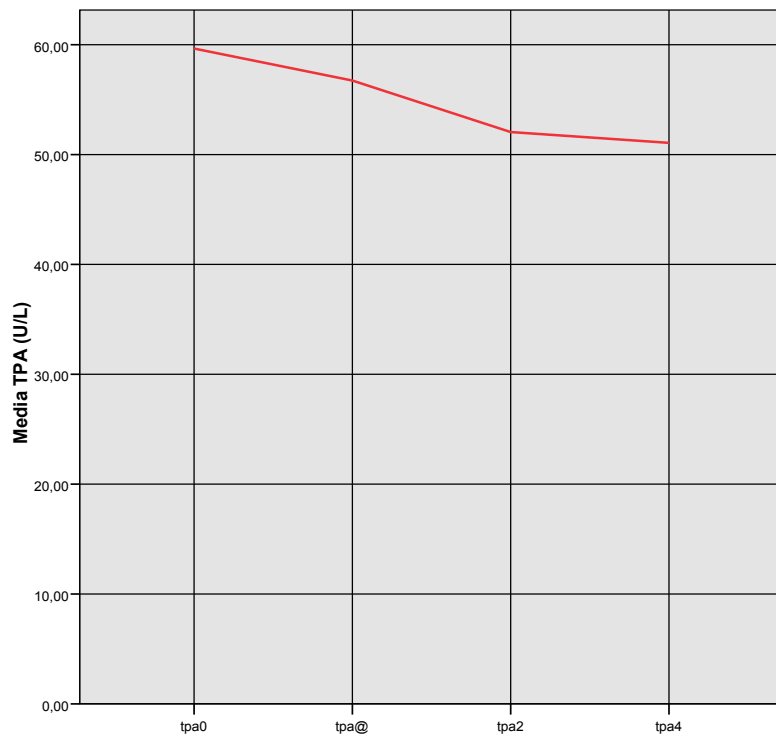


Fig. 58 Evolución del TPA en el grupo de drenados



Los marcadores tumorales séricos se han utilizado en oncología clínica para realizar programas de *screening*, para diagnóstico, como factores pronósticos, para monitorizar tratamiento y para predecir las recurrencias. En cada uno de estos usos, los valores de sensibilidad y especificidad tienen una importancia crítica. El marcador ideal debe de tener el 100% de sensibilidad y especificidad, de manera que permita la detección de los pacientes con neoplasia, diferenciándolos de aquellos sanos o con enfermedades benignas. En la práctica no existe el marcador ideal, ya que la mayoría de estas sustancias se detectan en sujetos sanos e incluso se pueden encontrar elevadas concentraciones en patología no neoplásica.

La determinación preoperatorio de marcadores tumorales no tiene, en general, utilidad diagnóstica. Si son útiles como referencia para el seguimiento del paciente, aunque en los casos de cirugía debe de tomarse como valor “basal” el obtenido al menos 4 semanas después de la intervención, especialmente en la determinación de las recurrencias.

En los casos de obstrucción intestinal por CCR, Sugarbaker²⁸ observó que la obstrucción intestinal podía elevar la concentración sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA), aunque su valor descendía con la posterior descompresión quirúrgica²⁸. Sin embargo, nosotros no hemos demostrado que la obstrucción intestinal afecte a los MT que hemos determinado

Otros autores como Rau²⁹ no pudieron reproducir los resultados del estudio de Sugarbaker, aunque la mayoría de sus casos eran carcinomas de otro origen (vejiga, útero, ovario, estómago), y que por extensión producían obstrucción intestinal. De igual manera, Wedell³⁰ tampoco detectó diferencias en los MT al determinar CEA antes y después de la descompresión quirúrgica

del colon en pacientes con CCR obstructivo, observando que sólo después de la resección curativa se reducían los niveles del CEA.

En nuestro estudio hemos determinado los valores basales de distintos MT en pacientes con obstrucción intestinal por CCR y lo hemos comparado con los niveles séricos preoperatorios de pacientes con CCR no obstructivo. Ambos grupos eran bastante homogéneos en cuanto a edad, sexo, IMC y aspectos histopatológicos como localización, estadio y grado de diferenciación, aspecto este último, que contradice lo que clásicamente se consideraba de estos tumores, que tenían peor pronóstico a largo plazo por probablemente peor estadio tumoral.

Los pacientes con obstrucción intestinal no acuden a urgencias con importantes alteraciones hidroelectrolíticas. En nuestro estudio no pudimos observar diferencias notables en la creatinina, la urea y las concentraciones de potasio en pacientes con CCR obstructivo. Por el contrario, observamos que la obstrucción intestinal reduce la concentración de sodio en sangre, pero dentro de valores normales. Esta leve alteración de la concentración de sodio no se explica por la recogida de muestras en el tiempo. Sin embargo, si se podría explicar estos leves desequilibrios del sodio por la localización distal de la obstrucción y la ausencia de vómitos en los pacientes del estudio.

No hemos detectado diferencias en los niveles plasmáticos basales de los MT analizados (CEA, CA 19.9, CA 125, CYFRA 21.1 y TPA) con la excepción del CA 125. Como es conocido, este marcador puede tener cierto componente de marcador de estructuras “serosas”^{218,225-230}, por lo que la manipulación o la inflamación pueden originar su elevación sin ninguna otra implicación por el metabolismo celular.

Si la obstrucción intestinal puede alterar los niveles de los MT, ¿qué pasaría con estos MT en la obstrucción intestinal de causa benigna? Para dar respuesta a esta cuestión, creamos otro grupo de estudio con obstrucción intestinal de causa benigna, con el que hemos comparado los 2 grupos con CCR. Este grupo era también bastante homogéneo comparado con los grupos de CCR en cuanto a edad, sexo, IMC y parámetros analíticos generales. Como era de esperar, los MT analizados (salvo el CA 125) no se alteraron en este tipo de pacientes.

Estos hallazgos apoyan los resultados observados en el grupo de CCR obstructivo en el sentido de que los MT no se dejan influir por la obstrucción intestinal. Tenemos que considerar que el principal factor para la expresión de un marcador es el “tipo celular”, y después de éste, la carga tumoral. Así de manera genérica, a mayor carga tumoral mayor expresión periférica del marcador. Pero la carga tumoral no está directamente relacionada con la obstrucción del tracto digestivo (hay tumores con gran actividad y carga tumoral que no obstruyen la luz). De este modo, la obstrucción, como factor aislado, no tendría que influir en el valor del marcador.

De la misma manera, nos planteamos ¿qué pasaría con los marcadores tumorales si resolvemos la obstrucción intestinal sin reseca el tumor colocando una endoprótesis? Para ello creamos otro grupo de estudio en pacientes con CCR obstructivo a los que se les proponía la descompresión preoperatoria de la obstrucción mediante endoprótesis. Este grupo igualmente era homogéneo con respecto a los otros grupos, salvo en un aspecto histológico ya que tienen una mayor longitud tumoral, probablemente debido a la expansión macroscópica que provoca la endoprótesis sobre el colon. A excepción del CA 125, que incrementa sus niveles en relación con su conocida afectación por los procesos inflamatorios,

todos los MT analizados no se modifican significativamente a la semana de la descompresión no quirúrgica de la obstrucción. Estos datos no apoyan los hallazgos de Sugarbaker.

Además de los resultados basales hicimos un seguimiento de los 4 grupos de estudio a la semana y al mes de la cirugía. Como era de esperar para el CEA se produce un descenso manifiesto ya en la primera semana de la cirugía que se mantiene al mes de la misma. Con los otros marcadores analizados los resultados fueron más desiguales y dentro del rango de la normalidad, tanto a la semana como al mes de la cirugía.

El CEA es un marcador clásico en el manejo de pacientes con CCR por lo que es esperable que al analizar los resultados entre los grupos de procesos neoplásicos y no neoplásicos, las diferencias sean claras y significativas. Las diferencias entre los grupos neoplásicos podrían ser debidas a diferencias en el estadio tumoral, más allá del comportamiento obstructivo o no del tumor.

La determinación basal de CEA está incrementada, pero próxima al límite alto de la normalidad en los grupos I y IV, y ligeramente elevada en el grupo III. Esta diferencia puede traducir una mayor carga tumoral en estos pacientes.

Por otra parte, la inflamación que se produce en un proceso obstructivo aumenta la expresión del marcador y su liberación al torrente vascular (hiperaflujo sanguíneo en procesos inflamatorios). De este modo, al drenar mediante endoprótesis el tumor se produce un descenso paralelo de la concentración sérica, aunque no llega a ser significativo hasta la resección quirúrgica.

Quizás el tiempo de seguimiento es corto (1 mes) para valorar el resultado real de los marcadores tras la intervención y podemos pensar que la elevación del CEA en el grupo IV a las 4

semanas sea un efecto estadístico, porque no tiene correspondencia con la hipótesis planteada y con la revisión de la literatura. Si está claro, que el conjunto de determinaciones se va “estrechando” en la evolución del estudio, a pesar de que el grupo IV se mantiene por encima del valor de “cutt-off”. Tampoco se han analizado otros probables factores de confusión, como el hábito tabáquico, la función renal o hepática. También habría que valorar aspectos propios del tumor o condiciones de la intervención (que no haya sido posible una resección R0, por ejemplo) o por la mayor carga tumoral.

El CA 125 no es un marcador que tenga un valor clínico práctico en el manejo del CCR, independientemente de que haya o no obstrucción. Esto es así porque múltiples situaciones no neoplásicas, como se observa en el grupo II, lo alteran sustancialmente.

Con la determinación del CA 125, por tener cierto componente de marcador de estructuras “serosas”, la manipulación o la inflamación puede originar su elevación, por lo que cirugías o intervenciones con un curso más tórpido pueden modificar sus valores, sin ninguna otra implicación por el metabolismo celular. Esto último puede quedar reflejado en el análisis de la evolución en el tiempo de este marcador, en la que obtenemos un “pico” en todos los grupos, justificado por la intervención, sea cual fuere, y una posterior disminución de los valores.

Esta circunstancia invalida el marcador tumoral como útil para valorar la carga tumoral y la respuesta al tratamiento o la evolución a más largo plazo de estos pacientes. El comportamiento en los grupos es más homogéneo precisamente por esa falta de especificidad o exclusividad del marcador

Al igual que CA 125, son muchísimas las situaciones que afectan al CA 19.9, especialmente aquellas que tienen que ver con la alteración del tránsito intestinal y del árbol biliar, así como las disfunciones hepáticas de cualquier índole¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. La justificación de que se observe un valor más elevado en el grupo III se puede encontrar en la mayor carga tumoral sin que se pueda descartar la mayor longitud del tumor en este grupo respecto de los otros. Igualmente todos los pacientes del grupo III tienen, lógicamente, tumores del colon izquierdo.

EL CA 19.9 si es un marcador útil en el manejo clínico de estos pacientes y sus elevaciones, si se descarta una causa benigna concomitante, refleja bastante bien la situación clínica de estos pacientes¹⁹⁷⁻²⁰⁶. Pero también es importante conocer que no todos los CCR expresan CA 19.9. Solo aquellos que presentan una elevación inicial, podrían ser candidatos a seguimiento con la determinación sérica¹⁹⁶.

La elevación en la 4ª semana del grupo II hay que analizarla considerando que el valor está siempre por debajo del “cutt-off” de normalidad. Esto ocurre igual en todos los grupos estudiados. A pesar de ello, las variaciones dentro de los grupos no son significativas desde el punto de vista clínico y no traducen cambios en la situación del paciente.

Los tumores que más han expresado el CA 19.9 son los del grupo III (Colon izquierdo), con una amplia variabilidad (desviación típica 120.18), por lo que la limitación del número de casos no permite obtener una conclusión practica.

El CYFRA 21.1 no es un MT que haya mostrado utilidad en el seguimiento de pacientes con CCR. Se trata de un marcador epitelial y su empleo está más centrado en cáncer pulmonar y tumores epidermoides de otra etiología²⁶³⁻²⁷². Es una citoqueratina

y por tanto, también se afecta por fenómenos inflamatorios del entorno tumoral. Los procesos reparativos postquirúrgicos también implican elevaciones en los valores del Cyfra 21.1. Pero es importante conocer que en la evolución del tumor, cualquier fenómeno que afecte al ambiente celular puede alterar el valor, por lo que en la práctica diaria no se ha tenido demasiada implantación su determinación. En nuestro estudio no ha mostrado diferencias basales entre los cuatro grupos de estudio ni ha variado de forma sustancial tras la cirugía.

El TPA es un marcador de proliferación celular y por ese mismo concepto, inespecífico. No es exclusivo de procesos neoplásicos^{241-243,251,255}. Una elevación puede ser reflejo de una auténtica proliferación del tumor, o de una reacción de respuesta inflamatoria o regenerativa. Al igual que el CYFRA 21.1, no ha mostrado diferencias basales entre los cuatro grupos de estudio ni se ha modificado tras la cirugía.

Tradicionalmente los pacientes con CCR obstructivo se intervienen de urgencia para restaurar el tránsito intestinal. Esta cirugía está asociada con una alta mortalidad (15-34%) y morbilidad (32-64%), a pesar de los avances en los cuidados perioperatorios^{26,322-325}. Varias son las técnicas quirúrgicas que pueden ser utilizadas para tratar a estos pacientes. Por lo general, muchas de estas técnicas acaban con una ostomía, aunque es cierto que con la intención de su cierre secundario. En muchos pacientes estas ostomías no se acaban cerrando³²⁶ y el estoma pasa a ser permanente con las complicaciones asociadas y mermando claramente su calidad de vida³²⁷⁻³³⁰.

En la década de 1990, se comenzaron a utilizar las endoprótesis para descomprimir la estenosis maligna del colon. Suponían una alternativa para solucionar el problema urgente. La descompresión preoperatoria mediante la colocación de

endoprótesis como puente a la posterior cirugía diferida y reglada, permite disminuir los fenómenos inflamatorios asociados, mejorar el estado nutricional, realizar un estadiaje preoperatorio y disminuir el número de colostomías tanto transitorias como permanentes^{26,324,331,332}.

En los 6 CCR obstructivos de nuestro trabajo, tratados con endoprótesis, la cirugía se realizó sin complicaciones. A todos se les realizó una anastomosis primaria y no hubo ninguna complicación asociada a la prótesis.

Aunque algunos estudios previos compararon el tratamiento quirúrgico tradicional de la obstrucción colónica tumoral, con el de la inserción de endoprótesis demostrando una menor incidencia de complicaciones graves y una disminución de la estancia hospitalaria²⁶. En la actualidad hay numerosos estudios randomizados y varios metaanálisis, que muestran resultados favorables tras la colocación de endoprótesis como puente a la cirugía programada en términos de morbilidad postoperatoria, con una mayor tasa de anastomosis primarias conseguidas y menor número de estomas permanentes comparados con el grupo al que se realiza una cirugía urgente³³³. Por el contrario, en los casos de endoprótesis se pone de manifiesto una mayor tasa de recurrencia debida probablemente a microperforaciones tras la colocación de la endoprótesis colónica sin que ello afecte a la supervivencia³⁴⁶.

Analizando globalmente los resultados de nuestro trabajo, podemos concluir a modo de resumen y con las limitaciones del número de pacientes que hemos incluido en el estudio, que la obstrucción intestinal por cáncer de colon no parece modificar los niveles basales de los principales marcadores tumorales que utilizamos en nuestra práctica habitual. La endoprótesis de colon

no parece modificar los niveles de los marcadores tumorales, sólo la resección quirúrgica del tumor normaliza las cifras de dichos marcadores.

El análisis de los resultados del presente estudio y su comparación con los datos publicados al respecto en la literatura científica permiten, a nuestro juicio, formular las siguientes conclusiones:

1. La obstrucción intestinal por CCR no afecta a los niveles plasmáticos de los marcadores tumorales que hemos empleado en este estudio, a excepción del CA 125, cuando se compara con el CCR no obstructivo.
2. La obstrucción intestinal de causa benigna tampoco modifica los niveles séricos de los MT, exceptuando el CA 125.
3. Al resolver la obstrucción intestinal sin reseca el tumor colocando una endoprótesis, todos los MT analizados no se modifican significativamente a la semana de la descompresión no quirúrgica de la obstrucción, a excepción del CA 125 (que se incrementa).
4. El nivel medio de CEA no sufre modificación significativa tras la liberación no quirúrgica de la obstrucción. Sólo la resección quirúrgica del tumor disminuye significativamente los niveles de CEA a rangos ya de normalidad.
5. Los niveles séricos de CA 19.9 no presentan alteración significativa tras la descompresión no quirúrgica de la obstrucción.
6. El CA 125 sufre alteraciones no deseadas en procesos asociados con la inflamación por lo que probablemente no debería de utilizarse en el manejo del CCR.
7. El CYFRA 21.1 y el TPA no se modificaron de forma importante en este grupo de pacientes, como marcadores epiteliales que son.

1. Betés Ibáñez M, Muñoz Navas M. Factores pronósticos del cáncer colorrectal. *An Med Interna* 2008; 25(7): 317-320.
2. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Disponible en: www.ce.isciii.es/cancer/salud-cancer-2003.pdf; 2003.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
4. Weisburger JH. Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 1991; 18: 316-336.
5. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir Esp* 2003; 73(1): 2-8.
6. Coxon JE, Dickson C, Taylor I. Changes in colonic motility during the development of chronic large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985; 72(9):690-693.
7. Fraser ID, Condon RE, Schulte WJ, DeCosse JJ, Cowles VE. Intestinal motility changes in experimental large bowel obstruction. *Surgery* 1980; 87(6): 677-682.
8. Gallardo JM, Baena E, Calañas A, Calvo R, Membrives A, Barrera M, Redel J, Gordón A, Arévalo E. Nutritional evaluation in the colorectal cancer: intestinal obstruction versus carcinoma non obstructive. *Gut* 2001; 49(SIII): 3139.
9. Manning AP. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978; 2: 653-654.
10. Dudley HA, Sinclair IS, McLaren IF, McNair TJ, Newsam JE. Intestinal pseudo-obstruction. *J R Coll Surg Edinb* 1958; 3(3): 206-217.
11. Ballantyne GH. Review of sigmoid volvulus: history and results of subtotal of treatment. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 494.
12. Khanna AK, Puneet-Kumar MB, Khanna R. Sigmoid volvulus. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1081-1084.
13. Tegegne A. Cultural bowel patterns and sex difference in sigmoid volvulus morbidity in an Ethiopian hospital. *Trop Georg Med* 1995; 47(5): 212-215.
14. Brothers TE, Stradell WE, Eckhauser FE. Endoscopy in colonic volvulus. *Ann Surg* 1987; 206: 1-4.
15. Proccacino J, Labow SB. Transcolonoscopic decompression of sigmoid volvulus. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 349.

16. Grossman EM. Sigmoid volvulus ins Department of Veterans Affairs Medical Centers. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 414.
17. Masumoto K, Izaki T, Arima T. Cornelia de Lange syndrome associated with cecal volvulus: report of a case. *Acta Paediatr* 2001; 90(6): 701-703.
18. Agrez M, Cameron D. Radiology of sigmoid volvulus. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 510.
19. Rege RV, Nahrwold DL. Diverticular disease. *Curr Probl Surg* 1989; 26:1.
20. Ogilvie H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation. A new clinical syndrome. *Br Med J* 1948; ii: 671-673.
21. Spira IA, Rodrigues R, Wolff WI. Pseudo-obstruction of the colon. *Am J Gastroenterol* 1976 May; 65(5): 397-408.
22. Allen-Mersh TG, Wilson EJ, Hope-Stone HF, Mann CV. Has the incidence of radiation-induced bowel damage following treatment of uterine carcinoma changed in the last 20 years?. *J R Soc Med* 1986 Jul; 79(7): 387-390.
23. Buechter KJ, Boustany C, Caillouette R, Cohn I Jr. Surgical management of the acutely obstructed colon. A review of 127 cases. *Am J Surg* 1988; 156(3): 163-168.
24. Verge J, Del Río C, Calabuig R, Marti G, Encinas X, Pérez X, Albiol JL, Blanch J. Cirugía Urgente del colon ocluido, perforado o sangrante. Estudio multicéntrico de 38 hospitales. *Cir Esp* 2004; 76(4): 226-236.
25. De salvo GL, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary versus staged resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1): CD002101.
26. Martínez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, Pinto I, Ortega-Deballón P, Moreno-Azcoita M. Self-expandable stent befote elective surgery vs Emergency surgery for the treatment og malignant colorectal obstruction: comparación of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 401-406.
27. García-Cano J, González Martín JA, Redondo-Cerezo E, Morillas Ariño J, Pérez García JI, Pérez Vígara MG, Gómez Ruíz CJ, Pérez Sola A. *An Med Interna* 2003; 20(10): 515-520.
28. Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752-757.
29. Rau P, Steele Jr G, Gyton S, Forman J, Wilson RE, Zamcheck N. Relationship of intestinal obstruction to serial plasma carcinoembryonic antigen levels. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 609-616.

30. Wedell VJ, Meier P, Muchow U, van Calker H, Baginski B, Schlipkötter HW. Beeinflußt eine obturation beim kolorektalen karzinom zusätzlich das verhalten des CEA-Serumspiegels?. *Zbl Chirurgie* 1983; 108: 967-973.
31. Ballesta AM, Molina R, Torre GC. Marcadores tumorales: Definición, clasificación y utilidad clínica. En: Marcadores tumorales". Madrid Roche diagnóstica 1991; Vol I: 27-28.
32. Morote J. Consideraciones generales sobre los marcadores tumorales. En Morote J, ed. El antígeno prostático específico. Barcelona. Edvard Fabregat Ed 1991: 39-47.
33. Van Nagell JR, Donalson ES, Hansen HB, et al. Biochemical markers in the plasma and tumors of patients with gynaecologic malignancies. *Cancer* 1981; 48: 495-503.
34. Sastre J. Utilidad clínica del CEA en el manejo del cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90(6): 387-389.
35. Ballesta AM, Molina R. Tumor markers: Definition and clasification. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. Up dating on tumor markers in tissues and biological fluids. Basic aspects and clinical applications. Torino, Edizioni Minerva Médica 1993: 75-88.
36. Ruibal A. Marcadores tumorales. Estado actual. Seminario de actualización. Madrid 1984.
37. Susan E, Bates MA. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Int Med* 1991; 115: 623-638.
38. Hamada S, Ishikawa N, Yoshii M, Morita R, Fukunaga M, Torizuka K, Fukase M. Roles of circulating carcinoembryonic antigen and calcitonin in diagnosis of medullary thyroid carcinoma. A comparative study. *Endocrinol Jpn* 1976; 23: 505-510.
39. Lewi H, Blumgart LH, Carter DC, et al. Pre-operative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 206-208.
40. Minton JP, Martín E. The use of serial determinations to predict recurrence of colon cancer and when to do a second-look operation. *Cancer* 1978; 42: 1422-1427.
41. Wanebo HJ, stearns M, Schwartz MK. Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1978; 188: 481-493.
42. Steele G, Zamcheck N, Wilson R, et al. Results of CEA initiated second-look surgery for recurrent colorectal cancer. *Am J Surg* 1980; 139: 544-548.

43. Ruibal A. Marcadores tumorales. Historia, definición y clasificación. *Laboratorio* 1984; 78: 379-386.
44. Díez M, Cerdán FJ, Pollan M, et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 1994; 14: 2819-2826.
45. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Cancer Res* 1981; 41:2017-2018.
46. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.
47. Goldenberg DM, Neville A, Carter AC, et al. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Cancer Res* 1981; 94: 407-409.
48. Go V, Zamcheck N. The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50: 2618-2623.
49. Kievit J, van der Velde CJH. Utility and cost of carcinomaembryonic antigen monitoring in colon cancer follow-up evaluation: A Markov analysis. *Cancer* 1990; 65: 2580-2587.
50. Northover J. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Gut* 1986; 27: 117-122.
51. Gion M, Mione R, Brusca G. Clinical use of tumor markers, current strategies for decision making. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. Up dating on tumor markers in tissues and biological fluids. Basics aspects and clinical applications. Torino, Edizioni Minerva Médica 1993: 179-193.
52. Holmgren J, Lindholm L, Persson B, Lagergard T, Nilsson O, Svennerholm L, Rudenstam CM, Unsgaard B, Yngvasson F, Pettersson S, Killander AF. Detection by monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA 50 in serum of patients with carcinoma. *Br Med J* 1984; 288: 1474-1482.
53. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, Mc Cure M, Rake B, Space S, Westrick B, Schoemaker H, Zurawski Jr VR. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker; CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29: 549-552.
54. Barghava A, Petrelli NJ, Gaur P, Brown W, Fitzpatrick J. Circulating CA 195 in colorectal cancer. *J Tumor Marker Oncol* 1987; 2: 319-327.
55. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, Persson B, Nogaard-Pedersen B, Andren-Sandberg A, Lind-Holm L. Sensitivity and specificity of CA 242 in gastrointestinal

- cancer. A comparison with CEA, CA 50 and CA 19.9. *B J Cancer* 1992; 65: 215-221.
56. Quentmeier A, Schlag P, Giesen HP, Schmidt-Gayk H. Evaluation of CA 12-5 as a tumor marker for gastric and colorectal cancer in comparison with CEA and CA 19.9. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 197-201.
57. Sagar PM, Taylor OM, Cooper EH, Benson EA, McMahon MJ, Finan PJ. The tumour marker CA 195 in colorectal and pancreatic cancer. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 241-246.
58. Ruggeri G, Belloli S, Montinari F, Seregini E, Bombadieri E, Albertini A. Ca 195 as a tumor marker in patients with gastrointestinal cancer. In Up dating on tumor markers in tissues and biological fluids. Basic aspects and clinical applications. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. Torino, Edizioni Minerva Médica 1993: 545-553.
59. Valverde A, Torres M, Barneto I, Gonzalez FM, Galvez M, Mateo A. CA 195, CEA y CA 19.9 en pacientes con carcinoma colorrectal. [Abstract]. III Symposium Internacional sobre biología y utilidad clínica de los marcadores tumorales. Madrid 1990. Libro de resúmenes: 69.
60. Vallejo JA, Torres M, Vallejo JM, et al. Serum levels of CA 195, CEA and CA 19.9 in colorectal and gastric carcinoma. ROC curves analysis [Abstract]. ISOBM 96. California (USA).
61. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19.9, CA 50 and CEA in digestive tract diseases. *B J Cancer* 1991; 63: 636-640.
62. Roberts PJ, Kuusela P, Carpelan-Holmström M, Haglund C. Value of different tumor markers in colorectal cancer. In Tumour Associated Antigens, Oncogenes, Receptors, Cytokines in Tumor Diagnosis and Therapy at the Beginning of the Nineties, Klapdor, R (ed). W. Zuckschwerdt (Munich): 545-553.
63. Ward U, Primrose JN, Finan PJ, Perren TJ, Selby P, Purves DA, Cooper EH. The use of tumour markers CEA, CA 195 and CA 242 in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 1132-1135.
64. Björklund B. Systematic Antigen change in Human carcinoma tissue, by hemagglutination techniques. *Int Arch Allergy* 1971; 36: 191-203.

65. Björklund B, Björklund V, Wiklund B, et al. A Human Tissue Polypeptide Related to cancer and placenta. *Inmunological Techniques for detection of cancer*. Björklund B, Bonniers (ed) Stockholm: 133-187.
66. Steinert PM, Roop DR. Molecular and cellular biology of intermediate filaments. *Ann Rev Biochem* 1988; 57: 593-625.
67. Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, Bennett J, Magnani JL, Colcher D. Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B 72.3. *Cancer Res* 1986; 46: 850-857.
68. Correale M, Abbate I, Gargano G, Garrubba M, Muncipinto A, Addabbo L, Colangelo D. Serum TAG-72 levels in different Human carcinomas. *Nucl Med Biol* 1991; 18: 101-103.
69. Nuti M, Teramoto YA, Mariani-Constantini R, Horam-Hand P, Colcher D, Scholm JA. A monoclonal antibody (B72.3) defines patterns of distribution of a novel tumor associated antigen in human maumary cell populations. *Int J Cancer* 1982; 29: 539-549.
70. Stramignoni D, Bowen R, Atkinson BF, Schlom J. Differential reativity of monoclonal antibodies with human colon adenocarcinomas and adenomas. *Int J Cancer* 1983; 31: 543-553.
71. Thor A, Gorstein F, Ohuchi N, Szpak CA, Johnston WW, Schlom J. Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 995-1006.
72. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by inmunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-62.
73. Sikorska HM, Fuks A, Gold P. Clinical applications of carcinoembryonic antigen. *J Nucl Med Allied Sci* 1990; 34(suppl. 3): 7-29.
74. Von Kleist S. Introduction to the CEA family: structure, function and secretion. *Int Biol Markers* 1992; 7: 132-136.
75. Milburn Jesup J, Tomas P. CEA function in metastases by human colorectal carcinoma. *Cancer and Metastasis Rev* 1989; 8: 263-280.
76. Sikorska HM, Fuks A, Gold P. Clinical applications of carcinoembryonic antigen. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. Up dating on tumor markers in tissues and biological fluids. Basics aspects and clinical applications. Torino, Edizioni Minerva Médica 1993: 217-243.

77. Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, et al. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 380-385.
78. Von Kleist S. Molecular biology of the carcinoembryonic antigen. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. Up dating on tumor markers in tissues and biological fluids. Basics aspects and clinical applications. Torino, Edizioni Minerva Médica 1993: 205-215.
79. Ruibal A. El antígeno carcinoembrionario. Consideraciones actuales. *Med Clin (Barc)* 1987; 541-545.
80. Wagener C, Yang J, Crawford FJ, et al. Monoclonal antibodies for CEA and related antigens as a model system: a systematical approach for the determination of epitope specificities of monoclonal antibodies. *J Immunol* 1983; 130: 2308-2315.
81. Stanners C, Rojas M, Zhou H, Fuks A, Beauchemin N. The CEA family: a system in transitional evolution?. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 137-142.
82. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners C. Carcinoembryonic antigen, a human tumor markers, function as an intracellular adhesion molecula. *Cell* 1989; 57: 327-334.
83. Thomas P, Toth CA, Saini KS, Milburn Jessup J, Steele G. The structure metabolism and function of the carcinoembryonic antigen family. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1032: 177-189.
84. Cooper MJ, Mackie CR, Skinner DB, Moossa AR. A reappraisal of the value of carcinoembryonic antigen in the management of patients with various neoplasms. *Br J Surg* 1979; 66: 120-123.
85. Beaudonnet A, Gounon G, Pichot J, Revenant MC. Sex and age-related influences on carcinoembryonic antigen in blood. *Clin Chem* 1981; 27: 771-774.
86. Herbeth G, Bagrel A. A study of factors influency plasma CEA levels in an unselected population. *Oncodevelop Biol Med* 1980; 1: 191-198.
87. Hansen HJ, Snyder JJ, Miller E, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cases. *Human Pathol* 1974; 5: 139-147.
88. Clarke C, Hine KR, Dykes PW, Whitehead TP, Whitfield AGW. Carcinoembryonic antigen and smoking. *J R Coll Physicians Lond* 1980; 14: 227-228.
89. Haines AP, Levin AG, Fritsche HA. Ethnic-group differences in serum levels of carcinoembryonic antigen. *Lancet* 1979; 2: 969.

90. Berardi RS, Ruiz R, Becknell WE Jr, Keonin Y. Does advanced age limit the usefulness of CEA assays?. *Geriatrics* 1977; 32: 86-88.
91. Wilson APM, van Dalen A, Sibley PEC, Kasper LA, Durham AP, EL Shami AS. Multicenter tumour markers reference range study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2749-2752.
92. Touitou Y, Proust J, Klinger E, Nakache JP, Huard D, Sachet A. Cumulative effects of age and pathology on plasma carcinoembryonic antigen in an unselected elderly population. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 369-374.
93. George PK, Loewenstein M, O'Brien M, Bronstein B, Koff RS, Zamcheck N. Circulating CEA levels in patients with fulminant hepatitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 139-142.
94. Lurie BB, Loewenstein M, Zamcheck N. Elevated circulating CEA levels in benign extrahepatic biliary tract obstruction and inflammation. *JAMA* 1975; 233: 326-330.
95. Loewenstein M, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen and the liver. *Gastroenterology* 1997; 72: 161-166.
96. Bullen AW, Losowsky MS, Carter S, Patel S, Neville AM. Diagnostic usefulness of plasma carcinoembryonic antigen levels in acute and chronic liver disease. *Gastroenterology* 1977; 73(4pt 1): 673-678.
97. Filella X, Case S, Molina R, et al. Tumor markers in patients with chronic renal failure. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 85-88.
98. Moore T, Dhar P, Zamcheck N, Neely A, Gottlieb L, Kupchick HZ. Carcinoembryonic antigen in liver disease. *Gastroenterology* 1972; 63: 88-94.
99. Loewenstein M, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease status. *Cancer* 1978; 42: 1412-1418.
100. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R, Egami H, Yokoyama Y, Akagi M. Comparative effectiveness of the tumour diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system. *Gut* 1987; 28: 323-329.
101. Begent RHJ. The value of carcinoembryonic antigen measurement in clinical practice. *Ann Biochem* 1984; 21: 231-238.
102. Wittekind C, von Kleist S, Sanchitter W. CEA positivity in tissue and sera of patients with benign breast lesions. *Oncondevlop Biol Med* 1981; 2: 381-390.
103. Bombardieri E, Ringhini R, Buraggi GL. Il problema della efficacia diagnostica del dosaggio del CEA. En: Bombardieri E, Ringhini R, Buraggi GL, eds. CEA:

- antigene carcinoembrionale. Biología e clinica. Saluggia, Sorin Biomédica S.p.A.; 1984: 59-67.
104. Tabor E, Gerety RJ, Needy CF, Elisberg BL, Colon AR, Jones R. Carcinoembryonic antigen levels in asymptomatic adolescents. *Eur J Cancer* 1981; 17: 257-258.
105. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility og biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718-727.
106. Stevens DP, Mackay IR, Cullen KJ. Carcinoembryonic antigen in a unselected elderly population: A four year follow up. *Br J Cancer* 1975; 32: 147-152.
107. Constanza ME, Das S, Nathanson L, et al. Carcinoembryonic antigen: Report of a screening study. *Cancer* 1974; 33: 583-590.
108. Palmvist R, Engaras B, Lindmark G, et alt: Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal. A matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1538-1544.
109. Williams RR, McIntire KR, Waldmann TA, et al. Tumor associated antigen levels (Carcinoembryonic antigen, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein) antedating the diagnosis of cancer in the Framingham study. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1547-1551.
110. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorrectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-451.
111. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353: 391-399.
112. Goslin R, Steele G, McIntyre J, et al. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747-751.
113. Rustin GJS. Circulating tumour marker in the management of human cancer. En: Daar As Ed. Tumour markers in clinical practice, Oxford, Blackwell Scientific Publications 1987: 204-227.
114. Sugamo K, Ohkura H, Hirohashi S, et al. Increased CEA in fecal samples of patients with colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1989; 80: 1156-1160.
115. Logerfo PJ, Hester FP. Carcinoembryonic antegen and prognosis in patients with colon cancer. *Ann Surg* 1975; 181: 81-84.

116. Zamcheck N, Doos WG, Prudente R, Lurie BB, Gottlieb LS. Prognosis factors in colon carcinoma: correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology. *Hum Pathol* 1975; 6: 31-45.
117. Woolfson K. Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 506-511.
118. Lamerz R. CEA in clinical practice. *J Nucl Med Allied Sci* 1990; 34: 41-48.
119. Lewi H, Blumgart LH, Carter DC, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 206-208.
120. Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED, Mittelman A. CEA monitoring of palliative treatment for colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1977; 185: 23-30.
121. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumor stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78(10): 1346-1349.
122. Blake KE, Dalbow MH, Concannon JP, Hodgson SE, Brodmerkel GJ, Panahandeh AH, et al. Clinical significance of the preoperative plasma carcinoembryonic antigen (CEA) level in patients with carcinoma of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 24-32.
123. Chu D, Erickson CA, Russell P, Thompson C, Lang MP, Broadwater RJ. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal cancer. *Arch Surg* 1991; 125: 314-316.
124. Carriquiry LA, Pineyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 921-929.
125. Chen CC, Yang SH, Lin JK, et al: Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA 19-9 to staging for colorectal cancer?. *J Surg Res* 2005; 124: 169-174.
126. Kim JC, Lee KC, Yu CS, et al: The clinicopathological significance of inferior mesenteric lymph node metastasis in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 271-279.
127. Weissenberg C, Von Plehn G, Otto F, et al: Adjuvant radiochemotherapy of stage II and III rectal adenocarcinoma: Role of CEA and CA 19-9. *Anticancer Res* 2005; 25: 1787-1793.

128. Park YJ, Park KJ, et al: Prognostic factors in 2230 korean colorectal cancer patients: Analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-726.
129. Park YJ, Youk EG, Choi HS, et al: Experience of 1446 rectal cancer patients in Korea and analysis or prognostic factors. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14: 101-106.
130. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 cosecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-318.
131. Bakalakos EA, Burak WE Jr, Young DC, et al: Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases?. *Am J Surg* 1999; 177: 2-6.
132. Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976; 183: 5-9.
133. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al: ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1-15.
134. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000; 231: 59-66.
135. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP, American joint committee on cancer prognostic factors consensus conference: colorectal working group. *Cancer* 2000; 88: 1739-1757.
136. Compton C, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994.
137. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375-381.
138. Forones NM, Tanaka M, et al. CEA as a prognostic index in colorectal cancer. *Rev Paul Med* 1997; 115(6): 1589-1592.
139. Moreno Carretero G, Cerdán Miguel FJ, Maestro de las Casas ML, Martínez Cortijo S, Ortega MD, Pardo Martínez M, et al. CEA en suero y tejido en cáncer colorrectal: interés clínico. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 391-396.

140. Fernández Fernández L, Alfaro J, Hajar C, Tejero E, Pilar Sanz M. Cáncer colorrectal: variables morfológicas relacionadas con la elevación sérica del antígeno carcinoembriario (CEA). *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 403-406.
141. Moertel CG, O'Fallon J, Go V, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-610.
142. Sener SF, Imperato JP, Chimiel J, Fremgen A, Sylvester J. The use of cancer registry data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. *Cancer* 1989; 39: 50-57.
143. Finlay IG, McArdle CS. The identification of patients at high risk following curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69: 583-584.
144. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha S, Beart R, Lieber MM. Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987; 122: 1375-1379.
145. Rognum T. A new approach in carcinoembryonic antigen-guided follow-up of large bowel carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 641-649.
146. Slater G, Papatestas AE, Aufses AH. Preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1979; 114: 52-53.
147. Arnaud JP, Kohl C, Adolff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 141-144.
148. Mach JP, Vieny H, Jaeger P, Haldemann B, Egely R, Pettavel D. Long-term follow-up of colorectal carcinoma patients by repeated CEA radioimmunoassay. *Cancer* 1978; 42: 1439-1447.
149. Filella X, Molina R, Piqué JM, Grau JJ, García-Valdecasas JC, Biete A, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 705-708.
150. Hohenbergr P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre and postoperative carcinoembryonic antigen determination in hepatic resection for colorectal metastasis: predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 135-143.
151. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26(5): 556-560.
152. Mitchell EP. Role of carcinoembryonic antigen in the management of advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(5 suppl 11): 12-20.

153. Hida J, Yasutomi M, Shindoh K, et al. Second-look operation for recurrent colorectal cancer based on carcinoembryonic antigen and imaging techniques. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(1): 74-79.
154. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991; 115: 623-638.
155. Denstman F, Rosen L, Khubchandani I, Sheets J, Stasik JJ, Riether RD. Comparing predictive decision rules in postoperative CEA monitoring. *Cancer* 1986; 58: 2089-2095.
156. Szymendera JJ, Nowacke MP, Szawloski AW, Kaminska JA. Predictive value of plasma CEA levels: Preoperative prognosis and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 46-52.
157. Umechara Y, Kimura T, Yoshida M, et al. Comparison of doubling times of serum carcinoembryonic antigen produced by various metastatic lesions in recurrent gastric and colorectal carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 4055-4059.
158. Martin EW, Cooperman M, Carey LC, Minton JP. Sixty second-look procedures indicates primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J Surg Res* 1980; 28: 389-394.
159. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984; 3: 303-324.
160. Takesue F, Inutsuka S, Nagahama S, Kusumoto H, Korenaga D, Maekawa S, Ikeda T. Serum carcinoembryonic antigen doubling time in patients with recurrent gastrointestinal carcinoma and its relationship to tumor biology and life expectancy. *Gan to Kagaku Ryoho* 1998; 25(3): 464-468.
161. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182.
162. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, et al. Results of a 400 patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55: 1284-1290.
163. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-1067.
164. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of

- patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420-1429.
165. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 342: 813.
166. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non.metastatic colorectal cancer (Cochrane Database System Review). Oxford, United Kingdom, Cochrane Library, 2002 (CD002200).
167. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.
168. Renehan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow-up after curative resection for colorectal cancer. *BMJ* 2004; 328: 81.
169. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1456-1466.
170. Borie F, Combescure C, Daures JP, et al. Cost-effectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: Comparative study using a Markov model. *World J Surg* 2004; 28: 563-569.
171. Borie F, Daures JP, Millat B, et al. Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer resected for cure in a French population-based study. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 552-558.
172. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology (ASCO). *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
173. Sorbye H, Dahl O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: Implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4466-4467.
174. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943-947.
175. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al: Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-755.

176. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis colorectal (Colorectal Cancer Collaborative Group). *BMJ* 2000; 321: 531-535.
177. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
178. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
179. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-1097.
180. Nakamura T, Tabuchi Y, Nakae S, Ohno M, Saitoh Y. Serum carcinoembryonic antigen levels and proliferating cell nuclear antigen labeling index for patients with colorectal carcinoma: correlation with tumor progression and survival. *Cancer* 1996; 77: 1741-1746.
181. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchel K, Herlyn D, Furhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-971.
182. Herlyn M, Steplewski Z, Herlyn D, Koprowski H. Colorectal carcinoma-specific antigen: detection by means of monoclonal antibodies. *Proc Nat Acad Sci* 1979; 76: 1438-1442.
183. Magnani JL, Brockhaus M, Smith FJ, et al. A monosialoganglioside is a monoclonal antibody-defined antigen of colon carcinoma. *Science* 1981; 212: 55-56.
184. Raux M, Labber F, Fondaneche M, et al. A study of gastrointestinal cancer-associated antigen (GICA) in human fetal organs. *In J Cancer* 1983; 32: 315-319.
185. Paganuzzi M, Onetto M, Marronv P, et al. CA 19.9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988; 61: 2100-2108.
186. Hanglund C, Lindgren JM, Roberts PJ, Norlinger S. Gastrointestinal cancer-associated antigen CA 19.9 in histological specimens of pancreatic tumors and pancreatitis. *Br J Cancer* 1986; 53: 189-195.
187. Jalanko H, Kuusela K, Roberts PJ, Siponen P, Hanglund C, Mahela O. Comparison of a new tumor marker CA 19.9 with alpha-fetoprotein and

- carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. *J Clin Pathol* 1984; 37: 218-222.
188. Lamiquiz A, Dominguez MJ, Loizate A. CA 19.9 in biliopancreatic diseases (letter). *Int J Biol Markers* 1989; 4: 51-52.
189. Plebani M, Basso D, Pañoso MP, Fogar P, Del Favero G, Naccarato R. Tumor markers in the diagnosis, monitoring and therapy of pancreatic cancer: state of the art. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 189-199.
190. Molina LM, Díez M, Cava MT, et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a comparative clinical study between CEA, CA 19.9 and CA 50. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 127-132.
191. Sakara H, Endo K, Nakajima K, et al. Serum CA 19.9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 1324-1326.
192. Sameshima Y, Chia D, Tesaraki PI, et al. Appearance of the tumor marker CA 19.9 in liver transplant patients during rejection episodes. *Transplantation* 1992; 53: 580-582.
193. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowski R, Deodhar S. Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA 19.9) in the sera of patients with malignant and carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1985; 56: 277-283.
194. CA 19.9. En: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina R, eds. Up dating on tumor markers in tissues and biological fluids. Basics aspects and clinical applications. Torino, Edizioni Minerva Médica 1993: 497-505.
195. Dukes CE, Bussey JHR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1985; 12: 309-320.
196. Thomas WM, Robertson JFR, Price MR, Hordeastle JD. Failure of CA 19.9 to detect asymptomatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1991; 63: 975-976.
197. Fucini C, Tommasi S, Rosi S. Follow-up of colorectal cancer resected for cure: an experience with CEA, TPA, CA 19.9 analysis and second-look surgery. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 273-277.
198. Kornek G, Depich D, Temsch EM, Scheithauer W. Comparative analysis of cancer-associated antigen CA 195, CA 19.9 and carcinoembryonic antigen in diagnosis, follow-up and monitoring of response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117: 493-496.

199. Manimekalai S, Unni S, Sundaran GS, Sharma S, Godstein JP. Tumor markers for colorectal cancer. [Abstract] AACC 40th National Meeting. *Clin Chem* 1988; 34: 1290.
200. Bhargava AK, Petrelli N, Karna A, et al. Use of CA195 and CA 19.9 in gastrointestinal cancers. [Abstract] AACC 40th National Meeting. *Clin Chem* 1988; 34: 1297.
201. Forones NM, Tanaka M. CEA and CA 19.9 as prognostic indexes in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(26): 905-908.
202. Sato T, Nishimura G, Nonomura A, Miwa K, Miyazaki I. Serological studies on CEA, CA 19.9, STn and SLx in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(26): 914-919.
203. Lopez JB, Royan GP, Lakhwani MN, Mahadaven M, Timor J. CA 72-4 compared with CEA and CA 19.9 as a marker of some gastrointestinal malignancies. *Int J Biol Markers* 1999; 14(3): 172-177.
204. Von Kleist S. The clinical value of the tumor markers CA 19.9 and CEA in colorectal carcinomas: A critical comparison. *Int J Biol Markers* 1986; 1(1): 3-8.
205. Tsavaris N, Vonorta K, Tsoutsos H, Kozatsani-Halividi D, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA), α -fetoprotein, CA 19.9 and CA 125 in advanced colorectal cancer (ACC). *Int J Biol Markers* 1993; 8 (2): 88-93.
206. Plebani M, De Paoli M, Basso D, Roveroni G, Giacomini A, Galeotti F, Corsini A. Serum tumor markers in colorectal staging, grading and follow-up. *J Surg Oncol* 1996; 62(4): 239-244.
207. Filella X, Molina R, Grau JJ, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992; 216: 55-59.
208. van der Schouw YT, Verbeek AL, Wobbes T, Segers MF, Thomas C. Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 66: 148-154.
209. Lorenz M, Baum RP, Oremek G, et al. Tumor markers, liver function tests and symptoms in 115 patients with isolated colorectal liver metastases. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 18-26.
210. Kuusela P, Jalanko H, Roberts P, et al. Comparison of CA 19.9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984; 49(2): 135-139.

211. Szymendera JJ, Nowacki MP, Kozłowicz-Gudzinska I, Kowalska M. Value of serum levels of carcinoembryonic and gastrointestinal cancer antigen, GICA or CA 19.9, for preoperative staging and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 895-899.
212. Putzki H, Student A, Jablonski M, Heymann H. Comparison of the tumor markers CEA, TPA and CA 19.9 in colorectal carcinoma. *Cancer* 1987; 50: 223-226.
213. Filella X, Molina R, Piqué JM, García-Valdecasas JC, Grau JJ. Use of CA 19.9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA. *Tumor Biol* 1989; 15: 1-6.
214. Yuçeyar S, Erturk S, Dirican A, Cengiz A, Saner H. The role of acute-phase reactant proteins, carcinoembryonic antigen and CA 19.9 as a marker in the preoperative staging of colorectal cancer: a prospective study. *Int Surg* 1996; 81(2): 136-139.
215. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-1337.
216. Bast RC, Klug TL, St. John RN, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavit T, Griffiths CT, Parker H, Zurawski VR, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl Med* 1983; 309: 883-887.
217. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gree M. More than 15 years of CA 125: what is know about the antigen, its structures and its function. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 188-195.
218. Verheijen RHM, von Mensdorff-Poulllys S, van Kampt GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 117-124.
219. Bast RC, Klug TL, Schaeztl E, Lavin RNP, Niloff JM, Greber TF, Zurawski VR, Knapp RC. Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9 and CEA. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 149: 553-559.
220. Takahashi K, Yamane Y, Yoshino K et al. Studies on serum CA 125 levels in pregnant women. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1985; 37: 1931-1934.
221. Pittaway DE and Favez JA. Serum CA 125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 75-76.

222. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, et al. Elevated serum concentrations of CA 125 in patients with advanced endometriosis. *Fert Steril* 1986; 45: 630-634.
223. Giudice LC, Jacobs A, Pineda J, et al. Serum levels of CA 125 in patients with endometriosis a preliminary report. *Fert Steril* 1986; 46: 876-878.
224. Haga Y, Sakamoto K, Egami H, Yoshimura R, Akagi M. Evaluation of serum CA 125 values in healthy individuals and pregnant women. *Am J Med Sci* 1986; 292: 25-29.
225. Bergmann JF, Bidart JM, George M, et al. Elevation of CA 125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 1987; 59: 213-217.
226. Lindgren J, Kuusela P, Hellstrom P, et al. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusion. *Eur J Clin Oncol* 1988; 24: 737-739.
227. Pinto MM, Bernstein LH, Brogan DA, et al. Immunoradiometric assay of CA 125 in efusión. Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1987; 59: 218-222.
228. Williams RS, Venkateswara C, Yussman MA, et al. Interference in the measurement of CA 125 in pleural fluid. *Fert Steril* 1988; 49: 547-550.
229. O'Brien TJ, Hardin JW, Bannom GA, et al. CA 125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Obstet Gynecol* 1986; 155: 50-55.
230. Hanisch FG, Uhlenbruck G, Dienst C, et al. CA 125 and CA 19-9: two cancer-associated sialulsaccharide antigens on a mucus glycoprotein from human milk. *Eur J Biochem* 1985; 149: 323-330.
231. Quentmeier A, Schlag, Geisen HP, et al. Evaluation of CA 125 as a tumor marker for gastric and colon-rectal cancer in comparison to CEA and CA 19-9. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 197-201.
232. Ruibal A, Encabo G, Capdevila JA, et al. CA 125 serum levels in patient with liver disease. *Med Clin* 1984; 82: 560-561.
233. Dibaise J, Donovan J. Markedly elevated CA 125 in hepatic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 159-161.
234. Haga Y, Sakamoto K, Egami H, Yoshimura R, Mori K, Akagi M. Clinical significance of serum CA 125 values in patients with cancer of the Digestive System. *Am J Med Sci* 1986; 292(1): 30-34.
235. Tumor markers in gynaecological cancers-EGTM recomendations (editorial). *Anticancer Res* 1999; 28: 159-161.

236. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system : a framework to evaluate clinical utility of tumor. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88: 1456-1466.
237. Marth C, Zeimet AG, Widschwendter M, Daxenbichler. Regulation of CA 125 expression in cultured human carcinoma cells. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 207-209.
238. Björklund B, Lundblad G, Björklund V. Antigenicity of Pooled Human Malignant and Normal Tissues by Cytoimmunological Technique. II Nature of Tumor Antigen. *Int Arch Allergy* 1958; 12: 241-261.
239. Björklund B, Björklund V. Antigenicity Pooled Human Malignant and Normal Tissues by Cytoimmunological Technique: Presence of an Insoluble, Heatlabile Tumor Antigen. *Int Arch Allergy* 1975; 10: 153-184.
240. Björklund B. On the nature and Clinical Use of Tissue Polypeptide Antigen (TPA). *Tumor Diagnostik I* 1980; (I): 9-20.
241. Wiklund B. Studies on Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and its Antigenic Determinant. *Chem Comun Univ Stockolm* 1980: 1. Disertation.
242. Redelius P. Studies on the Primary Structure of Tissue Polypeptide Antigen (TPA). *Chem Comun Univ Stockolm* 1980: 2. Disertation.
243. Björklund B, Björklund V, Wiklund B et al. A Human Tissue Polypeptide Related to cancer and placenta. Immunological Techniques for Detection of cancer. Björklund B, Bonniers (ed) Stockolm 1973: 133-187.
244. Mross K, Mross B, Wolfrum DI et al. Determinations of TPA levels in Breast cancer and control. *Klin Wochenschr* 1983; 61: 461-468.
245. Andren-Sanberg A, Isaccson S. Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. Proceedings of symposium of the clinical application of carcinoembryonic Antigen Assay. *Excerpta Medica Int Congress* 1977; 439: 138-143.
246. Menéndez-Botet CJ, Dettgen HF, Pinsky CM et al. A preliminary evaluation of Tissue Polypeptide Antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasm. *Clin Chem* 1978; 24: 868-872.
247. Lüthgens M, Schlegel G. Verlanfskontrolle mit Tissue Polypeptide Antigen und Carcinoembryonalen, Antigen in der Radioonkologischen Nachsorge und Therapie *Tumor Diagnostik* 1981; 4(5): 179-188.

248. Kumar S, Costello CB, Glasman RW et al. The clinical significance of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. *Br J Urology* 1981; 53: 578-581.
249. Björklund B, Björklund V, Lundström R et al. Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Human cancer. Defense Response. En: *The Reticulo-endothelial System in Health and Disease*. Friedman H, Escobar MR (ed). Plenum New York 1976: 357-370.
250. Lundström R, Björklund B, Eklund G. A tissue-derived Polypeptide Antigen: Its Relation to Cancer and Its Temporary Occurrence in certain Infections Disease. En: *Immunological Techniques for detection of cancer*. Stockholm 1973: 243-247.
251. Sylvan S. TPA in Acute Hepatitis. *Folksam Stockholm* 1979: 35-36.
252. Broers LV, Ramaekers FCS, Rot MK et al. Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific Monoclonal Antibodies. *Cancer Research* 1988; 48: 3221-3229.
253. Lüthgens M, von Jürgenson V: TPA-RIA in clinical cancer diagnostic. In: *Protides of the Biological Fluids*. H. Peters (ed), Pergamon Press, Oxford-New York 1979: 263-266.
254. Björklund B, Wiklund B, Luning B, Andersson K, Kallin E, Björklund V. Radioimmunoassay of TPA. A laboratory test in cancer. *Tumor Diagnostik* 2, 1980: 78.
255. Badger AM, Buehler RJ, Cooperban DS. Immunosuppressive Activity and Tissue Polypeptide Antigen content of Human Ascitic Fluids. *Cancer Res* 1978; 38:3365-3370.
256. Chu TM, Holyoke ED, Merrin C, et al. Urinary TPA in cancer patients. Folksam symposium on TPA, *Folksam, Stockholm* 1975.
257. Isacson S, Andren-Sandberg A. Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and cytology in cancer of urinary bladder. En: *Clinical Application of Carcinoembryonic Antigen Assay*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1977: 374-377.
258. Björklund B. Tissue Polypeptide Antigen. En: *Laboratory testing of cancer*. *Folksam, Stockholm* 1979: 5-11.
259. Björklund B, Paulsson JE. Studies of Hemagglutination as a Means for Assay of Malignant and Normal Human Tissue Antigens. *J Immunol* 1962; 89: 759-766.

260. Bodenmüller H, Donie F, Kaufmann M, Banauch D. Tumor markers TPA, TPS, TPAcyk and CYFRA 21-1 react differently with the keratins 8, 18 and 19. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 70-74.
261. Bodenmüller H, Ofenloch-Hähnle B, Lane EB, Dessuar A, Bottger V, Donie F. Lung cancer associated keratin 19 fragments: development and biochemical characterization of the new serum assay Enzymun-test CYFRA 21-1. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 75-81.
262. Steinert PM, Roop DR. Molecular and cellular biology of intermediate filaments. *Ann Rev Biochem* 1993;57: 593-625.
263. Pujol JL, Greiner J, Daurès JP, Daver A, Pujol H, Michel FB. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Research* 1993; 53(1): 61-66.
264. Stieber P, Bodenmüller H, Banauch D, Hasholzner U, Dessauer A, Ofenloch-Hähnle B, Jaworek D, Fateh-Moghadam A. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer. *Clin Biochem* 1993; 26: 301-304.
265. Stieber P, Hasholzner U, Bodenmüller H, Nagel D, Sunder-Plassman L, Dienemann H, Meier W, Fateh-Moghadam A. Cyfra 21-1. A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993; 72: 707-713.
266. van der Gaast A, Schoenmakers CHH, Kok TC, Blijenberg BG, Cornillie F, Splinter TAW. Evaluation of a new tumor marker in patients with non-small-cell lung cancer: Cyfra 21-1. *Br J Cancer* 1994; 69: 525-528.
267. Takada M, Masuda N, Matsuura E, Kusunoki Y, Matui K, Nakagawa K, Yana T, Tuyuguchi I, Oohata I, Fukuoka M. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer* 1995; 71: 160-165.
268. Ferdeghini M, Gadducci A, Annicchiarico C, Prontera C, Malagnino G, Castellani C, Facchini V, Bianchi R. serum Cyfra 21-1 assay is squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res* 1993; 13: 1841-1844.
269. Bonfrer JM, Ramaekers FC, Rot MK, Oostendorf T, Huysmans A, van Muijen GN, Wagenaar SS, Vooijis GP. Prognostic significance of serum fragments of cytokeratin 19 measured by Cyfra 21-1 in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 371-375.

270. Doweck I, Barak M, Greenberg E, Uri N, Kellner J, Lurie M, Gruener N. Cyfra 21-1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 177-181.
271. Niemann AM, Goeroegh T, Gottschlich S, Lippert BM, Werner JA. Cutt-off value of Cyfra 21-1 for squamous cell carcinomas of the head and neck. *Anticancer Research* 1997; 17(4B): 2859-2860.
272. González Sánchez E, López-Rios Velasco J, Calvo Boizas E, García-Talavera Fernández JR, Martín Rodríguez M, Muñoz Herrera A, Del Cañizo Alvarez A. Estudio del Cyfra 21-1 como nuevo marcador tumoral en el diagnóstico del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50(2): 85-89.
273. Nakata B, Cheng YS, Kato Y, Ogawa M, Ogawa Y, Inui A, Maeda K, Sawada T, Sowa M. Clinical significance of serum CYFRA 21-1 is gastric cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1529-1532.
274. Runkel NS, Hinz U, Lehnert T, Buhr HJ, Herfarth Ch. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1998 Sep; 85 (9):1260-5.
275. Asfar S. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? *JR Coll Surg Edinb* 2000; 45: 21-24.
276. Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985 Apr; 72 (4):296-302.
277. Serpell JW, McDermott FT, Katrivessis H, Hughes ES. Obstructing carcinomas of the colon. *Br J Surg* 1989; 76: 965-9.
278. Tsilidis KK, Branchini C, Guallar E, Helzlsouer KJ, Erlinger TP, Platz EA. C reactive protein and colorectal cancer risk: A systematic review of prospective studies. *Int J Cancer* 2008; 123: 1133 – 1140.
279. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 824 – 33.
280. Cevikel MH, Ozgün H, Boylu S, Demirkiran AE, Aydin N, Sari C, Erkus M. C-reactive protein may be a marker of bacterial Translocation in experimental intestinal obstruction. *ANZ J Surg* 2004; 74: 900 - 4.
281. Boermeester MA, Stoker J. Accurate predictors for acute diverticulitis. *Biomark Med* 2013 Feb; 7 (1):131-7.

282. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, Veselaj F, Bicaj B, Sada F, Krasniqi A. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg* 2012; 7:27. 284.
283. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg* 2013; 100: 322-9.
284. Meyer ZC, Schreinemakers JM, van der Laan L. The value of C-reactive protein and lactate in the acute abdomen in the emergency department. *World J Emerg Surg* 2012; 7:22.
285. Coyle JP, Brennan CR, Parfrey SF, O'Connor OJ, Mc Laughlin PD, Mc Williams SR, Maher MM. Is serum C-reactive protein a reliable predictor of abdomino-pelvic CT findings in the clinical setting of the non-traumatic acute abdomen?. *Emerg Radiol* 2012; 19: 455-62.
286. Miki C, Konishi N, Ojima E, Hatada T, Inoue Y, Kusunoki M. C-reactive protein as a prognostic variable that reflects uncontrolled up-regulation of the IL-1-IL-6 network system in colorectal carcinoma. *Dig Dis Sci* 2004 Jun; 49(6): 970-6.
287. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, Sturgeon C, Cooke TG, McArdle CS: A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 1995; 170(4): 319–322.
288. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K: Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998; 178(4): 335–338.
289. Lee JS, Kwon OY, Choi HS, Hong HP, Ko YG. Serum C-reactive protein level is a predictive factor for 14-day mortality of patients with advanced cancer who present to the emergency department with acute symptoms. *Acad Emerg Med* 2011 Apr; 18(4): 440-2.
290. McMillan DC, Canna K, McArdle CS: Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 215–219.
291. Okugawa Y, Yokoe T, Toiyama Y, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. Koike Y, Miki C. *J Surg Oncol* 2008 Dec 1; 98(7): 540-4.

292. Canna K, McMillan DC, McKee RF, et al.: Evaluation of a cumulative prognostic score based on the systemic inflammatory response in patients undergoing potentially curative surgery for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 1707–1709.
293. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, et al.: Significance of preoperative elevation in serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998; 176: 335–338.
294. Crozier JE, McKee RF, McArdle CS, et al.: The presence of a systemic inflammatory response predicts poorer survival in patients receiving adjuvant 5-FU chemotherapy following potentially curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1833–1836.
295. Nozoe T, Matsumata T, Sugimachi K: Preoperative elevation of serum C-reactive protein is related to impaired immunity in patients with colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 263–266.
296. Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, et al.: A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. *Cancer Res* 2006; 66: 2483–2487.
297. Shiu YC, Lin JK, Huang CJ, Jiang JK, Wang LW, Huang HC, Yang SH. Is C-reactive protein a prognostic factor of colorectal cancer?. *Dis Colon Rectum* 2008 Apr; 51(4): 443-9.
298. Chiu HM, Lin JT, Chen TH, Lee YC, Chiu YH, Liang JT, Shun CT, Wu MS. Elevation of C-reactive protein level is associated with synchronous and advanced colorectal neoplasm in men. *Am J Gastroenterol* 2008 Sep; 103(9): 2317-25.
299. Allin KH, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48: 155-70.
300. Graeber GM, Wukich DK, Cafferty PJ, O'Neill JF, Wolf RE, Ackerman NB, Harmon JW: Changes in peripheral serum creatine phosphokinase (CPK) and lactic dehydrogenase (LDH) in acute experimental colonic infarction. *Ann Surg* 1981 Dec; 194(6): 708-15.
301. Eigentler TK, Figl A, Krex D, Mohr P, Mauch C, Rass K, Bostroem A, Heese O, Koelbl O, Garbe C, Schadendorf D; Dermatologic Cooperative Oncology Group and the National Interdisciplinary Working Group on Melanoma. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are

- prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011; 117: 1697-703.
302. Kostakis ID, Vaiopoulos AG, Philippou A, Papavassiliou AG, Koutsilieris M, Kouraklis G. Preoperative serum lactate dehydrogenase levels in colorectal and gastric cancer: a hospital-based case-control study. *Tunis Med* 2010; 88: 409-13.
303. Abaza H, Ghanem A, Jmal A, Boussen H, Harzallah L, Rahal K, Guemira F. Importance of determination of C reactive protein (CRP), carcinoembryonic antigen (CEA) and lactic dehydrogenase (LDH) in colorectal cancer. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155: A2848.
304. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Gatter KC, Harris AL; Tumour Angiogenesis Research Group. Lactate dehydrogenase 5 expression in operable colorectal cancer: strong association with survival and activated vascular endothelial growth factor pathway--a report of the Tumour Angiogenesis Research Group. *J Clin Oncol* Sep de 2006 10; 24 (26): 4301-8
305. Wong K, Shahab Y, Gill PG. Diagnostic value of an initial C-reactive protein level in acute surgical patients. *ANZ J Surg* 2012; 82: 52-5.
306. Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna TH. Colon cancer incidence, presentation, treatment and outcomes over 25 years. *Colorectal Dis* 2011 May; 13(5): 512-518.
307. Frago R, Ramirez E, Millan M, et al. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am J Surg* 2014; 207: 127-138.
308. Keen RR, Orsay CP. Rectosigmoid stent for obstructing colonic neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 912-913.
309. Dohmoto M. New method-endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopia Digestiva* 1991; 3: 1507-1512.
310. Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C et al. Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. *Radiology* 1985; 156: 69-72.
311. Rey JF, Romanczyk T, Greff M. Metal stents for palliation of rectal carcinoma: a preliminary report on 12 patients. *Endoscopy* 1995; 27: 501-504.
312. Bashir RM, Fleischer DE, Stahl TJ, Benjamin SB. Self-expandable Nitinol coil stent for management of colonic obstruction due to a malignant anastomotic stricture. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 497-501.

313. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Theodosopoulos T, Tsamakidis K, Bitsakou G, Plataniotis G et al. Stenting or stoma creation for patients with inoperable malignant colonic obstructions? *Surg Endosc* 2004; 18: 421-426.
314. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004; 24: 265-268.
315. Zhang Y, Shi J, Shi B, et al. Comparison of efficacy between uncovered and covered self-expanding metallic stents in malignant large bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2012;114: e367-374.
316. Yang Z, Wu Q, Wang F, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective studies comparing covered and bare self-expandable metal stents for the treatment of malignant obstruction in the digestive tract. *Int J Med Sci* 2013; 10: 825-835.
317. Kim BC, Han KS, Hong CW, et al. Clinical outcomes of palliative selfexpanding metallic stents in patients with malignant colorectal obstruction. *J Dig Dis* 2012; 13: 258-266.
318. Manes G, de Bellis M, Fuccio L, et al. Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of selfexpanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg* 2011; 146: 1157-1162.
319. Kim JW, Jeong JB, Lee KL, et al. Comparison of clinical outcomes between endoscopic and radiologic placement of self-expandable metal stent in patients with malignant colorectal obstruction. *Korean J Gastroenterol* 2013; 61: 22-29.
320. de Gregorio MA, Laborda A, Tejero E, et al. Ten-year retrospective study of treatment of malignant colonic obstructions with selfexpandable stents. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 870-878.
321. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, Beets-Tan RG, DeWitt JM,Donnellan F, Dumonceau JM, Glynne-Jones RG, Hassan C, Jiménez-Perez J, Meisner S,Muthusamy VR, Parker MC, Regimbeau JM, Sabbagh C, Sagar J, Tanis PJ, Vandervoort J, Webster GJ, Manes G, Barthet MA, Repici A. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014 Nov; 80(5): 747-761.

322. Liang TW, Sun Y, Wei YC, Yang DX. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: a self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis. *Surg Today*. 2014 Jan; 44(1): 22-33.
323. Abbott S, Eglinton TW, Ma Y, et al. Predictors of outcome in palliative colonic stent placement for malignant obstruction. *Br J Surg* 2014; 101: 121-126.
324. Biondo S, Pares D, Frago R, et al. Large bowel obstruction: predictive factors for postoperative mortality. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1889-1897.
325. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011 Oct; 74(4): 858-868.
326. Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, et al. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011; 25: 1814-1821.
327. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 344-352.
328. Sai VF, Velayos F, Neuhaus J, et al. Colonoscopy after CT diagnosis of diverticulitis to exclude colon cancer: a systematic literature review. *Radiology* 2012; 263: 383-390.
329. Currie A, Christmas C, Aldean H, et al. Systematic review of selfexpanding stents in the management of benign colorectal obstruction. *Colorectal Dis* 2014; 16: 239-245.
330. Zhao XD, Cai BB, Cao RS, Shi RH. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013 Sep 7; 19(33): 5565-5574.
331. Manes G, de Bellis M, Fuccio L, et al. Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of selfexpanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg* 2011; 146: 1157-1162.
332. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1174-1176.

333. van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ, et al. Perforation in colorectal stenting: a meta analysis and a search for risk factors. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 970-982 e7.
334. Canena JM, Liberato M, Marques I, et al. Sustained relief of obstructive symptoms for the remaining life of patients following placement of an expandable metal stent for malignant colorectal obstruction. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 418-425.
335. Fernandez-Esparrach G, Bordas JM, Giraldez MD, et al. Severe complications limit long-term clinical success of self-expanding metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1087-1093.
336. Huang X, Lv B, Zhang S, et al. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 584-591.
337. Cennamo V, Luigiano C, Coccolini F, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing endoscopic stenting and surgical decompression for colorectal cancer obstruction. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 855-863.
338. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, et al. Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2013; 22: 14-21.
339. De Ceglie A, Filiberti R, Baron TH, et al. A meta-analysis of endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer obstruction. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 387-403.
340. Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg* 2012; 99: 469-476.
341. Ye GY, Cui Z, Chen L, et al. Colonic stenting vs emergent surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5608-5615.
342. Zhang Y, Shi J, Shi B, et al. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012; 26: 110-119.

343. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD007378.
344. Tung KL, Cheung HY, Ng LW, et al. Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up of a randomized trial. *Asian J Endosc Surg* 2013; 6: 78-81.
345. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falco J, et al. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg* 2011; 35: 1904-1910.
346. Sloothaak D, van den Berg M, Dijkgraaf M, et al. Recurrences after endoscopic stenting as treatment for acute malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. Conference: 21st United European Gastroenterology Week, October 12-16, 2013, Berlin.
347. Guo MG, Feng Y, Zheng Q, et al. Comparison of self-expanding metal stents and urgent surgery for left-sided malignant colonic obstruction in elderly patients. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2706-2710.

Rafael Calvo Rodríguez nació el 6 de Julio de 1969 en Molinicos (Albacete). Comenzó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba en 1987. Cuando terminó, accedió como Médico Interno Residente en la Unidad Docente de Medicina de Familia y Comunitaria de Córdoba, y en el 2003 obtuvo el título de Especialista. En Julio de este año comenzó a desempeñar la función de Médico Adjunto del Servicio de Urgencias y Cuidados Críticos del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, actualmente denominada Unidad de Gestión de Cuidados Críticos y Urgencias del Adulto. Desde entonces hasta la actualidad colabora activamente en la labor asistencial, docente e investigadora de esta Unidad. El proyecto de esta tesis surge dentro este ámbito.

DATOS PERSONALES

NOMBRE y APELLIDOS: Rafael Calvo Rodríguez

DNI: 30547784N

TITULACIÓN: Licenciado en Medicina y Cirugía. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

SITUACIÓN PROFESIONAL ACTUAL

Médico Adjunto del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

ACTIVIDADES DE CARÁCTER CIENTÍFICO O PROFESIONAL

DOCTORADO COMPLETO CON SUFICIENCIA INVESTIGADORA

MÁSTER REGIONAL EN MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS

MÁSTER UNIVERSITARIO EN METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

PROFESOR COLABORADOR de la Asignatura de PATOLOGÍA MÉDICA III, de la Licenciatura de Medicina, desde 2005 hasta la actualidad. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.

COMITÉ ORGANIZADOR DEL MASTER DE CUIDADOS DEL ENFERMO EN URGENCIAS Y EMERGENCIAS.UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA.

BECA FIS por el Ministerio de Sanidad y Consumo, para el equipo investigador del proyecto de investigación “Repercusión sobre los marcadores nutricionales y tumorales de la obstrucción intestinal por carcinoma colorrectal”, N° P1020714. Madrid, 12 de Noviembre de 2002.

PROFESOR COLABORADOR del CURSO MIR del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Córdoba durante los cursos 2000/01-2001/02

MIEMBRO en varias COMISIONES DE CALIDAD (COMISIÓN DE CATÁSTROFES) y en la IMPLANTACIÓN DE PROCESOS ASISTENCIALES (PAI DEL ACV) en el Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

COMUNICACIONES CONGRESOS REGIONALES 45, NACIONALES 60, INTERNACIONALES 3

PUBLICACIONES REVISTAS NACIONALES 52, INTERNACIONALES 2

CAPITULOS en LIBROS y MANUALES 15

MÁS DE 1800 HORAS DE FORMACIÓN COMO DOCENTE

MÁS DE 4500 HORAS DE FORMACIÓN COMO DISCENTE

OTROS MÉRITOS

PRESIDENTE DEL COMITÉ ORGANIZADOR DEL XVIII CONGRESO REGIONAL DE SEMES-ANDALUCÍA 2012

MIEMBRO DEL COMITÉ CIENTÍFICO DEL XV CONGRESO REGIONAL DE SEMES-ANDALUCÍA 2009

MIEMBRO DEL COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXVI CONGRESO NACIONAL DE SEMES 2014

MIEMBRO DEL COMITÉ ORGANIZADOR DEL XX CONGRESO REGIONAL DE SEMES 2015

MIEMBRO DEL COMITÉ ORGANIZADOR Y CIENTÍFICO DE JORNADAS PROMOVIDAS POR SEMES-ANDALUCÍA

COORDINADOR DEL GRUPO SÍNDROME CORONARIO AGUDO SEMES ANDALUCÍA.

MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA DE SEMES ANDALUCÍA
(SECRETARÍA TÉCNICA) desde 2013 hasta la actualidad.

PREMIOS:

Concesión de **Beca FIS por el Ministerio de Sanidad y Consumo**, para el equipo investigador del proyecto de investigación **“Repercusión sobre los marcadores nutricionales y tumorales de la obstrucción intestinal por carcinoma colorrectal”**, N° P1020714. Madrid, 12 de Noviembre de 2002.

Publicaciones en Revistas INTERNACIONALES:

“Nutritional status in obstructive versus non obstructive colorectal cancer”. J.M Gallardo Valverde, A. Calañas Continente, E. Baena Delgado, R. Calvo Rodríguez, C. Cerveró Pluvins, A. Gordón del Río, E. Arévalo Jiménez. Clinical Nutrition, Vol. 20 (Supl. 3), Agosto 2001, 60. ISSN: 0261-5614.

“Nutritional evaluation in the colorectal cancer: intestinal obstruction versus carcinoma non obstructive”. J.M Gallardo Valverde, E. Baena Delgado, A. Calañas Continente, R. Calvo Rodríguez, A. Membrives Obrero, M. Barrera Vidal, J. Redel del Pueyo, A. Gordón del Río, E. Arévalo Jiménez. Gut, Vol. 49 (Supl. III); Noviembre 2001; abstract nº 3139.

Publicaciones en Revistas NACIONALES:

Emergencias

“Proteínas viscerales y parámetros de reacción aguda en la obstrucción intestinal neoplásica comparada con el cáncer de colon no obstructivo”. Baena Delgado E, Gallardo Valverde JM, Calañas Continente A, Calvo Rodríguez R, Membrives Obrero A, Gordón Suárez A, Gordón del Río A, Jiménez Murillo L, Arévalo Jiménez E. Emergencias, Vol. 13, Extraordinario, Junio 2001, 365-366. ISSN: 1137-6821.

“Determinación del estado nutricional en el aérea de urgencias: obstrucción intestinal neoplásica vs cáncer de colon no obstructivo”. Baena Delgado E, Gallardo Valverde JM, Calañas Continente A, Calvo Rodríguez R, Cerveró C,

Membrives Obrero A, Gordón del Río A, Jiménez Murillo L, Arévalo Jiménez E. *Emergencias*, Vol. 13, Extraordinario, Junio 2001, 365. ISSN: 1137-6821.

“Estudio de anemia en la obstrucción intestinal por cáncer de colon ingresada en el área de urgencias”. Baena Delgado E, Gallardo Valverde JM, Calvo Rodríguez R, Calañas Continente A, Arévalo Jiménez E, Jiménez Murillo L. *Emergencias*, Vol. 13, Extraordinario, Junio 2003, 362-363. ISSN: 1137-6821.

“Papel del médico de urgencias en el manejo de la obstrucción de colon”. Calvo Rodríguez R, Baena Delgado E, Gallardo Valverde JM, García Olid A, Berlango Jiménez A, Jiménez Murillo L. *Emergencias*, Vol. 17, Junio 2005, 74. ISSN: 1137-6821.

“Valor diagnóstico de los reactantes de fase aguda en el manejo de la obstrucción intestinal en urgencias”. Calvo Rodríguez R, Gallardo Valverde JM, García Olid A, Baena Delgado E, Calderón de la Barca Gázquez JM, Jiménez Murillo L. *Emergencias*. Vol. 18, Junio 2006, 51-52. ISSN: 1137-6821.

“Utilidad de los biomarcadores en el manejo del dolor abdominal”. Calvo Rodríguez R, Gallardo Valverde JM, Montero Pérez FJ, Baena Delgado E, Jiménez Murillo L. *Emergencias*. Ref: 3770. Aceptada para publicación.

“Valor de los niveles plasmáticos de la Proteína C reactiva y de la Lactato deshidrogenasa en el diagnóstico de la obstrucción intestinal en un Servicio de Urgencias”. Calvo Rodríguez R, Montero Pérez FJ, García Olid A, Gallardo Valverde JM, Calderón de la Barca Gázquez JM, Jiménez Murillo LM. *An Sist Sanit Navar*. Aceptada para su publicación

Cirugía Española

“Estudio postoperatorio de los parámetros nutricionales comparando el cáncer colorrectal obstructivo frente al no obstructivo”. J.M Gallardo Valverde, E. Baena Delgado, R. Calvo Rodríguez, A. Calañas Continente, A. Membrives Obrero, M. Barrera Vidal, J, Redel del Pueyo, A. Gordón del Río, E. Arévalo Jiménez. *Cirugía Española*, Vol. 70, Noviembre 2001, 94. ISSN: 00-9739-X.

“Valoración nutricional preoperatoria comparando el cáncer de colon con obstrucción intestinal con el carcinoma no obstructivo”. J.M Gallardo Valverde, E. Baena Delgado, R. Calvo Rodríguez, A. Calañas Continente, A. Membrives Obrero, M. Barrera Vidal, J, Redel del Pueyo, A. Gordón del Río, E. Arévalo Jiménez. *Cirugía Española*, Vol. 70, Noviembre 2001, 245. ISSN: 00-9739-X.

“Marcadores tumorales en la obstrucción intestinal por cáncer colorrectal”. J.M Gallardo Valverde, R. Calvo Rodríguez, E. Baena Delgado, L. Zurera Tendero, A. Membrives Obrero, M. Barrera Vidal, J. Redel del Pueyo, A. Gordón del Río, E. Arévalo Jiménez. *Cirugía Española*, Vol. 74 (supl. 1), Octubre 2003, 20. ISSN: 009-739X.

“Colproctología-Laparoscopia-Miscelánea”. J.M Gallardo Valverde, E. Baena Delgado, R. Calvo Rodríguez, I. Ranchal, J.A. Collado, J. Muntané. C. Villar Pastor, L. Zurera Tendero, A. Calañas Continente, E. Arévalo Jiménez. *Cirugía Española*, Vol. 76 (supl 1), Noviembre 2004, 58. ISSN: 009-739X.

Comunicaciones en CONGRESOS INTERNACIONALES:

23rd Congress of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Munich (Germany), 8-12 September 2001. *“Nutritional status in obstructive versus non obstructive colorectal cancer”*. (POSTER).

European Society of Surgery 5th. Annual Meeting. University Hospitals Gasthuisberg Leuven (Belgium). 8-10 November 2001. *“Preoperative and postoperative nutritional evaluation in the colorectal cancer”*. (ABSTRACT).

First International Congress on Transthyretin in Health and Disease. Strasbourg (France), 22-25 April 2002. *“Is there differences in visceral protein metabolism between obstructive and non obstructive colorectal cancer”*. (POSTER).

Journal of Tumor Markers Oncology the Official journal of the International Academy of Tumor Marker Oncology. Vol. 18, N° 3, Summer 2003. *“Does intestinal obstruction alter the basal levels of tumor markers in the colorectal cancer?”* (ABSTRACT).

Comunicaciones en CONGRESOS NACIONALES:

XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Cádiz 13 al 16 de Junio de 2001.

“Proteínas viscerales y parámetros de reacción aguda en la obstrucción intestinal neoplásica comparada con el cáncer de colon no obstructivo”. (ABSTRACT).

“Determinación del estado nutricional en el área de urgencias: obstrucción intestinal neoplásica vs cáncer de colon no obstructivo”. (ABSTRACT).

Congreso Nacional capítulo español del colegio internacional de cirujanos. Almagro (Ciudad Real) del 27-28 de Septiembre del 2001.

“Evolución posoperatoria de los marcadores nutricionales en el cáncer colorrectal obstructivo con el no obstructivo”. (ABSTRACT).

XIII Reunión Nacional de Cirugía. Zaragoza del 7-9 de Noviembre de 2001.

“Estudio postoperatorio de los parámetros nutricionales comparando el cáncer colorrectal obstructivo frente al no obstructivo”. (ABSTRACT).

“Valoración nutricional preoperatoria comparando el cáncer de colon con obstrucción intestinal con el carcinoma no obstructivo”. (ABSTRACT).

XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Valencia 11 al 14 de Junio de 2003.

“Estudio de anemia en la obstrucción intestinal por cáncer de colon ingresada en el área de urgencias”. (ABSTRACT).

XIV Reunión Nacional de Cirugía. Valencia del 14-17 de Octubre de 2003.

“Marcadores tumorales en la obstrucción intestinal por cáncer colorrectal”. (ABSTRACT).

XXV Congreso Nacional de Cirugía. Madrid del 8-12 de Noviembre de 2004.

“Colproctología-Laparoscopia-Miscelánea”. (ABSTRACT).

XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Palma de Mallorca 8 al 11 de Junio de 2005.

“Papel del médico de urgencias en el manejo de la obstrucción de colon”. (ABSTRACT).

XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Madrid 7 al 10 de Junio de 2006.

“Valor diagnóstico de los reactantes de fase aguda en el manejo de la obstrucción intestinal en urgencias”. (ORAL)



El carcinoma colorrectal es una enfermedad neoplásica muy frecuente en los países desarrollados constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón en hombres y del cáncer de mama en mujeres. A pesar de los grandes avances en las pruebas diagnósticas y en los tratamientos complementarios su mortalidad no ha disminuido de forma significativa en los últimos 20 años. La obstrucción intestinal es una complicación común del cáncer colorrectal que necesita una intervención quirúrgica urgente. Aproximadamente un tercio de los pacientes con cáncer de colon presentan una obstrucción intestinal requiriendo una descompresión urgente. En este sentido la cirugía presenta altas tasas de morbimortalidad y el estadio del tumor es frecuentemente avanzado; el 40% presentan enfermedad metastásica y el 60% presentan nódulos linfáticos. Por otro lado, no existe ningún marcador sérico que permita un diagnóstico precoz del carcinoma colorrectal. Se han valorado numerosos marcadores tumorales en este tumor; pero sin embargo se ha comprobado que fundamentalmente son válidos en el seguimiento postoperatorio para el diagnóstico precoz de recidivas, teniendo poca utilidad para el diagnóstico primario. Existen muy pocos estudios que valoren el estado de los distintos marcadores tumorales en la obstrucción intestinal neoplásica y los que hay son ya clásicos y hacen referencia al antígeno carcinoembrionario.

Recientemente las indicaciones para la utilización de prótesis autoexpansibles en el tracto gastrointestinal están aumentando de forma considerable, incluidas las lesiones estenosantes de colon. Los métodos no quirúrgicos de descompresión intestinal podrían utilizarse como puente a la cirugía tras mejorar el estado general de los pacientes, o como tratamiento paliativo definitivo en aquellos en los que la extensión tumoral impida un tratamiento curativo. Esta posibilidad permitiría realizar con mayor seguridad el tratamiento en un solo tiempo, evitando la cirugía de urgencias en un enfermo por lo general obstruido, deshidratado y malnutrido.

En este estudio nos proponemos valorar el estado de varios marcadores tumorales en el carcinoma colorrectal y el efecto de la descompresión no quirúrgica del mismo mediante la colocación de prótesis autoexpansibles, comparado con pacientes con neoplasias no obstruidos.

TESIS DOCTORAL



Autor: Rafael Calvo Rodríguez

Director: José María Gallardo Valverde

