

11227
15
24



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Departamento de Postgrado

Petróleos Mexicanos

Hospital Nacional de Concentración Norte

Servicio de Medicina Interna

**UTILIDAD DIAGNOSTICA DE LOS MARCADORES
TUMORALES (ALFAFETO PROTEINA Y ANTIGENO-
CARCINOEMBRIONARIO) EN EL DIAGNOSTICO DE
LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE TUBO DIGESTIVO.**

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P r e s e n t a :

Dra. Ma. Concepción Chávez Martínez

1987 - 1990





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I. Hoja de aceptación de tesis por las autoridades correspondientes.	
II. Introducción:	
Cáncer de tubo digestivo:	
2.1 Epidemiología.	1
2.2 Alteraciones celulares.	2
2.3 Factores de riesgo.	4
2.4 Cáncer de esófago.	7
2.5 Cáncer de estómago.	11
2.6 Cáncer Colorectal.	15
III. Marcadores tumorales:	
3.1 Conceptos	19
3.2 Datos históricos	19
3.3 Composición química	20
3.4 Otros marcadores tumorales.	20
3.5 Los marcadores tumorales en otro tipo de neoplasias	24

H.C.N.C.N.

P.E.M.E.X.

3.8 Los marcadores tumorales en cáncer de tubo digestivo	26
IV. Cronograma del trabajo	28
V. Protocolo de Investigación:	
6.2 Objetivos.	29
6.3 Hipótesis.	29
6.4 Material.	30
6.6 Método.	31
6.6 Resultados.	39
6.7 Conclusiones.	48
6.8 Discusión.	50
VI. Bibliografía.	53

INTRODUCCION

Breve comentario acerca del Cancer de tubo digestivo:

EPIDEMIOLOGIA:

Las enfermedades malignas en general, son la segunda causa de muerte en Norteamérica, solo superadas por las Cardiopatías. Se dice que una de cada tres personas desarrolla algún tipo de Neoplasia y una de cada cinco muere por esta causa, sumando un total de 400,000, muertes al año. De todas las variedades de Neoplasias, las de tubo digestivo, son la segunda causa de muerte despues de las del aparato respiratorio.

Según se reportó, hasta 1988, las localizaciones en tubo digestivo más comunes y en orden de frecuencia se presentan de la siguiente manera: Recto, estómago, esófago y más raramente en Intestino delgado. Es de mencionar, que es muy común la presencia de Cancer en órganos relacionados al aparato digestivo como son hígado y páncreas, los cuales no se mencionan por quedar fuera de los propósitos de este trabajo. (1)

ALTERACIONES CELULARES EN EL CANCER DEL APARATO DIGESTIVO.

Se han hecho estudios acerca de la proliferación y diferenciación celular en el trácto gastrointestinal en aquellos pacientes que se consideran predispues-

tos al Cancer, ya sea genéticamente ó bien por dietas, factores diabéticos, en los que se dice se han planteado desordenes celulares, que preceden a las Neoplasias gastrointestinales; Estos cambios celulares se han determinado en etapa temprana como modificaciones del ciclo proliferativo, en base a la síntesis de DNA, pues en las células maduras hay un retraso en la diferenciación celular normal. En etapas más tardías los que se han considerado como enfermedades precancerosas, se encuentran alteración en la maduración.

Las alteraciones celulares que se han observado en las Neoplasias de tubo digestivo son: la proliferación de las células precursoras, con migración de las mismas a la superficie del epitelio y posteriormente al lumen. Este mecanismo se encuentra en forma normal y hay un balance entre la producción celular y la expulsión por la luz conserva una proporción en el número de la población. Ahora sería el determinar que factores contribuyen al desequilibrio en esta homeostasis celular; Se han mencionado algunos estímulos para que se favorezca una hiperproducción celular, como serían los alimentos, sus características físicas y químicas, factores hormonales como serían la hormona del crecimiento, tiroxina, glucocorticoides, hormonas neurócrinas y parácrinas. Productos de la flora intestinal, así como otros factores tróficos productos del metabolismo y de la digestión.

Los cambios celulares que se encuentran a diferentes niveles del tubo digestivo son de la siguiente manera:

El esófago, normalmente está formado por células escamosas, que se eliminan en las porciones bajas, tiene tres estratos basales (proliferativos), Intermedios y superficiales. Los basales tienen 2 a 4 capas de células, los Intermedios de 6 a 10 y el superficial una capa. La proliferación se realiza en la parte basal y las células maduras migran al lumen expulsándose a la superficie cada 8 horas. En el Cáncer esofágico, se ha visto que hay un aumento en la proliferación de células basales.

En el estómago las células secretoras de moco cubren la superficie, además de éstas encontramos a las principales y a las parietales que secretan pepsinógeno, factor intrínseco y ácido corhídrico. Las células endócrinas secretan varias hormonas, se encuentran en la porción epitelial y las mucosas en la porción del cuello de las glándulas, el recambio de éstas células es rápido (2 días) Se ha observado que éstas células progresan a la malignidad incrementando su índice mitótico, con aumento en las células aneuploides, además de que se favorece la metaplasia.

A nivel de colon, las células son columnares, mucosas y enteroendócrinas, la parte proliferativa, se encuentra en las criptas a nivel basal, migrando a la superficie para ser expulsadas en 3 a 8 días. En estudios histopatológicos de los estadios precancerosos se ha encontrado un incremento en el DNA en las células de las criptas.(2)

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS NEOPLASIAS DE TUBO DIGESTIVO:

Como se mencionó ya, se han relacionado algunos factores que probablemente favorezcan los cambios celulares ya mencionados en tubo digestivo, en forma global los mencionaremos y posteriormente también en una manera individual al hablar de cada una de las diferentes ubicaciones de las Neoplasias a lo largo del tubo digestivo.

Pólipos familiar; Es una enfermedad que se transmite en forma autosómica dominante, donde a diferentes edades se desarrollan pólipos adenomatosos en colon y recto y que una proporción importante evolucionan a la malignidad(40%).

Relación con Neoplasias localizadas a otros niveles; En algunas mujeres se menciona que por algún motivo

los hábitos alimenticios. Por ejemplo a nivel de colon la ingesta de grasas y calorías en exceso, así como una disminución en el aporte de fibra se relaciona con una mayor incidencia de neoplasias a este nivel, asociándose con a un enlentecimiento del tránsito intestinal y mayor tiempo de contacto con elementos carcinogénicos. Otras variedades de alimentos que se relacionan son los salados (como conservador) , ahumados y embutidos, en el caso de las neoplasias de esófago y estómago. Otros productos que se han considerado como carcinogénicos son los conservadores como Nitratos, contaminantes como las Aflatoxinas, métodos de preparación como el asado al carbón y otros productos que se agregan a los alimentos como colorantes, saborizantes y endulzantes artificiales.

Se han mencionado también algunos alimentos como protectores ó preventivos para las Neoplasias, entre los que figuran; Frutas, verduras, vitaminas A, C, D y E, calcio, Selenio y otros oligoelementos. Otros hábitos; El tabaquismo y el alcoholismo se han relacionado con Cáncer a nivel de faringe, laringe y boca.

Factores raciales; Es bien conocida la alta frecuencia que hay de Neoplasias de tubo digestivo en los Japoneses.

H.C.N.C.N

P.E.M.E.X.

que más que racial, se relaciona a factores dietéticos, ya que al emigrar estos grupos a otras zonas la frecuencia de presentación se iguala a los nativos de los nuevos lugares a los que llegan(2).

LOCALIZACION DE LAS NEOPLASIAS DE TUBO DIGESTIVO:

CANCER DE ESOFAGO: Las neoplasias a este nivel, se consideran patologias poco comunes, sin embargo su agresividad y diflcil manejo las hace importantes.

Epidemiológicamente, tiene una mayor incidencia en algunos países como son Irán, Rusia y China, llegando a ser hasta de 26 por 100 000 habitantes, en América sin embargo es poco frecuente. Con respecto al sexo, tienen una mayor frecuencia en el sexo masculino con una relación de 8:1 con respecto al femenino, la edad oscila entre los 60 a 70 años, la raza más afectada es la negra y se presenta más en zonas urbanas que en rurales.

Los factores de riesgo que se han considerado favorecen a esta enfermedad son; tabaquismo y alcoholismo. Se basa en que en estudios que se han realizado en poblaciones que tienen estos hábitos en forma intensa, en tomas de biopsia a poblaciones abler-tas se encuentra Metaplasia celular con relación a grupos control que no tienen estos hábitos. Otros factores que se han considerado, son la exposición a radiaciones ionizantes, reflujo gastroesofágico (esófago de Barrets) , Acalasia en donde hasta un 19% de los pacientes desarrolla la neoplasia. Se consideran a algunos productos químicos como favorecedores

del cáncer de esófago, entre los que figuran la Aflatoxina, las Nitrozamidas y los causticos. Otras enfermedades como el Síndrome de Plummer-Vinson, Tylósi y Sprue celíaco entre otros. Sin embargo no hay una relación exacta siempre.

Clinicamente se manifiesta hasta que hay invasión importante, tanto local como a otros órganos, sin embargo en orden de frecuencia son: Dístagia, ataque al estado general, dolor retrosternal, disfonía, tós, derrame pleural ó a otros niveles, Síndrome de vena cava superior, afección a aorta con sangrados profusos, manifestaciones causadas por las metástasis. A la exploración física, no hay algún dato específico, algunas veces se acompaña de adenomegalias.

Las metástasis más frecuentes son; hígado y pulmón con mayor frecuencia y menos común es a nivel de riñón, estómago y pleura entre otros.

Por su localización es más común en el tercio inferior 50%, tercio medio 40% y menos en el tercio superior 10%.

Clasificación histopatológica; Se clasifican en tres grandes grupos;

- I) **Tumores epiteliales;**
 - a) **Carcinoma de células escamosas (bien, mal y moderadamente diferenciados) Que abarca el 90% de los casos.**
 - b) **Adenocarcinoma - 10% de los casos**
 - c) **algunas variedades de células escamosas**
- II) **Tumores no epiteliales (leiomiomas, Rabdomiomas, Miosarcomas y Coriocarcinomas).**
- III) **Lesiones metastásicas (De pulmón, Linfomas, Leucemias entre otros).**

La clasificación TNM establece los siguientes estadios:

- I; **Tumor menor a 5 cm. sin nódulos ni metástasis.**
- II; **Tumor mayor de 5 cm. cierra la luz, nódulos regionales, sin metástasis.**
- III; **Cancer extraesofágico.**

Los métodos diagnósticos más utilizados son:

- a) El Esófagograma simple ó con doble contraste, siendo este el método diagnóstico más útil.
- b) La Esófagoscopia que da una certeza del 96%.
- c) Radiolopos con Galio y Cobaltocina, que al igual que la TAC, sirven para localizar las metastasis.

El manejo para este tipo de neoplasias es quirúrgico, si se localizan en el tercio inferior ó bien este en los estadios I y II, los del tercio medio y superior no son quirúrgicos, entonces se recomiendan radiaciones de 6000 rd, Quimioterapia y métodos paliativos con colocación ya sea de prótesis, fistula cervical para aspiración de saliva ó bien gastrostomía para alimentación.

Sin embargo en un grupo de 600 pacientes no hubo diferencia significativa en la supervivencia con los diferentes manejos donde se observó una mortalidad del 30% a 5 años. (3,2,4,5).

CANCER DE ESTOMAGO:

En los diferentes reportes epidemiológicos de este padecimiento, llama la atención la disminución en la frecuencia que ha tenido en los últimos años, mencionándose hasta de un 70 a 80%, sin conocerse aún el motivo. Geográficamente también tiene una mayor frecuencia en algunos lugares como son; El Japón, algunas partes de Latinoamérica y Norte de Europa, mencionándose que el habitar por dos décadas en estos lugares incrementa considerablemente el riesgo de padecer esta patología.

Factores de riesgo; Se mencionan además de los geográficos los dietéticos, donde se mencionan a la ingestión de Nitratos por tiempo prolongado, estos componentes se encuentran en alimentos deshidratados, ahumados y salados; Se menciona que los nitratos son transformados al parecer por las bacterias de la flora intestinal a Nitrosamidas y Nitritos que se consideran altamente Carcinogénicos. Se dice que en alimentos que están parcialmente descompuestos, hay una gran cantidad de estas bacterias, y que la ingesta en las clases bajas es mayor, por lo que es ahí donde también aumenta la frecuencia de este tipo de cáncer.

Otros factores de riesgo que se han considerado son: Pérdida de la acidez gástrica, como en la Gastritis atrófica, Acloridia, Anemia perniciosa, Úlceras gástricas y Linfoma. El mecanismo que se relaciona en estos casos son un aumento en las bacterias a este nivel relacionados a la modificación que tiene el pH, que favorece el crecimiento bacteriano por lo tanto mayor posibilidad de formación de sustancias carcinogénicas. Se ha mencionado también al grupo sanguíneo A con un mayor riesgo que el O.

Las manifestaciones clínicas iniciales, que con más frecuencia se mencionan son: pérdida de peso y anorexia que generalmente son inadvertidas, hasta que se acentúan más lo cual sucede cuando ya hay una invasión importante del tumor con aparición de manifestaciones a la exploración física como sería un ganglio supraclavicular palpable ó inclusive en algunas ocasiones ya la masa. Otros signos que se encuentran aunque menos frecuentemente son; La Anemia ferropénica por pérdida sanguínea microscópica en heces, Anemia hemolítica microangiopática, Tromboflebitis migratoria, etc.

Histopatológicamente; El 90% de los tumores gástricos son Adenocarcinomas, los que se dividen en Intestinal y Difuso, se dice que los primeros son pre-

cedidos por un proceso precanceroso y que tienen forma ulcerosa, se localizan en antro y curvatura menor. Los segundos se presentan en todo el estómago y tienen un peor pronóstico, estos predominan en la gente joven y los primeros en viejos. Los tipos microscópicos son; Polipolpoide, Ulceroso, Combinado, Infiltrativo difuso (Linítis plástica), de propagación superficial además de los que ya se comentaron que según Lauren clasificó en Gástrico é Intestinal.

La localización en las diferentes partes del estómago son: Un 60% afectan la parte distal del estómago, 20% la curvatura menor, 25% el cardias, 3 a 6% en la curvatura mayor y 10% todo el estómago.

El diagnóstico varía según el área donde se encuentre el paciente, por ejemplo en Norteamérica el 90% se diagnostican mediante estudios radiológicos, pero de estos solo el 25% de los casos se distingue si es benigno ó maligno. Sin embargo en el Japón, el estudio es por endoscopia, esto es porque por ser un lugar donde se tiene una alta incidencia se hacen de rutina, sin embargo se reportan estudios donde la Gastroscopia con toma de biopsia tienen una precisión hasta de 90% y el lavado gástrico con estudio histopatológico tiene una utilidad hasta en el 85% de los casos.

El manejo de estos pacientes básicamente es quirúrgico, se recomienda la resección completa de la lesión maligna, si esta localizada en la parte distal del estómago, se hace una Gastrectomía subtotal con resección de los ganglios linfáticos regionales, si se localiza en la región gastroesofágica, se reseca a ambos lados del tumor y se realiza esófago-gastroanastomosis. La localización del tumor en el cuerpo-gástrico, amerita la Gastrectomía subtotal ó total, en tumores no extirpables, se dá tratamiento con Radioterapia a razón de 3500 a 4000 rd, sin embargo se menciona que no mejora la supervivencia. Con respecto a la quimioterapia con 5- Fluoracilo, cambió ligeramente el pronóstico, por lo que se recomienda el tratamiento quirúrgico combinado con la quimioterapia.

El pronóstico, depende de la invasión que tenga el tumor, ya sea a la pared gástrica, afección a los ganglios linfático ó su diseminación a otros órganos.

La sobrevivida depende del estadio en el que se encuentre, pero en aquellos que aún fueron candidatos a la cirugía con resección completa fué de solo 25% a 5 años y en los que no fué posible la cirugía de 10%(1,2,3,4,5,26).

CANCER COLORECTAL:

Los datos epidemiológicos que tenemos de esta patología son: que es la segunda causa de muerte en Estados Unidos por neoplasias, después del cáncer de pulmón, con respecto al sexo, es más frecuente en el hombre que en la mujer, la edad de presentación más común es por arriba de los 60 años. Se menciona que se presenta más frecuentemente en zonas urbanas que rurales, se ha comentado que tiene cierta influencia la distribución geográfica. No se piensan en factores genéticos (Aunque en algunos apartados se comenta lo contrario) ya que un grupo que se localiza en una zona endémica disminuye su riesgo de padecer la enfermedad al trasladarse a otra región.

De los factores de riesgo que se consideran para esta enfermedad se ha mencionado al igual que en resto de las neoplasias de tubo digestivo la importancia que tiene la alimentación, se asocia entre otros productos a la ingestión de abundantes cantidades de calorías, grasas, aceites y proteínas de carne así como también con los alimentos ahumados. En otros estudios se menciona que en los grupos que son vegetarianos disminuye en forma importante el riesgo de padecer cáncer colorrectal, se asocia porque al contener más fibra la alimentación es mejor el tránsito intestinal y por lo tanto disminuye el tiempo de contacto de la mucosa con los considerados agentes Car-

cinogénicos. La ingestión de grasas animales, se relaciona al aumento de las bacterias anaerobias de la materia fecal que degradan las sales biliares y que son productos carcinogénicos.

Entre otros factores de riesgo se mencionan los síndromes hereditarios, entre los que se encuentran la Poliposis familiar, mencionándose que hasta un 50% de estos enfermos van a desarrollar cáncer colorrectal en etapas tempranas. Otras enfermedades relacionadas son: Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Bacteremias con *Streptococcus bovis* (Se menciona que los pacientes con Cáncer colorrectal presentan estas bacteremias frecuentemente). De todas estas las de mayor importancia son las poliposis, ya que se menciona que la Neoplasia tienen su origen en un pólipo adenomatoso.

El cuadro clínico va a variar de acuerdo a la localización anatómica del tumor, así por ejemplo a nivel ileocecal y colon ascendente puede producir datos de obstrucción intestinal ó sangrado microscópico y por lo tanto de síndrome anémico, aunque bien es cierto la prueba de guayaco puede ser negativa por lo intermitente del cuadro. A nivel del colon transversal, que es donde más volumen toman las heces, al distenderse la pared produce dolor ó cólico abdominal. Cuando se localiza a nivel de recto, las manifestaciones más comunes son hematoquecia. Por último la pérdida de peso es un dato importante que acompaña a cualquiera de las localizaciones.

Histopatológicamente se ha observado que aproximadamente el 90% de los casos corresponden a Adenocarcinoma.

Estadlos clínicos del cáncer colorectal: Dukes, establece los siguientes criterios:

- A... Infiltración no más profunda que la submucosa.
- B1...Infiltración de la capa muscular, sin penetrar la pared intestinal, sin afectación de ganglios linfáticos.
- B2...Diseminación a través de la pared colónica sin afectación de ganglios linfáticos.
- C1...Infiltración de la capa muscular, sin penetración de la pared intestinal, afectación de los ganglios linfáticos.
- C2...Diseminación a través de la pared colónica con afectación de los ganglios linfáticos.
- D ...Metástasis a distancia.

El diagnóstico ideal es el método endoscópico, inclusive en zonas endémicas se realiza como rutina cada 3 a 5 años después de los 40 años de edad. El tacto rectal, una maniobra fácil de realizar es útil para el diagnóstico, la sangre oculta en heces

es útil también, aunque se ha mencionado que entre 36% y un 60% tienen una prueba negativa.

El pronóstico varía de acuerdo al grado que tenga en la clasificación de Dukes, en el que tiene una supervivencia de 90% a los cinco años en el estadio A y de 86%, 70% - 76%, 36 a 66%, y menos del 6% en los grupos B, C y D respectivamente.

La diseminación de esta patología se hace a través de los ganglios linfáticos regionales más comúnmente a hígado y menos a lugares supradiaphragmáticos como pulmón ganglios supraclaviculares y menos frecuente aún es a hueso y cerebro.

El tratamiento es principalmente quirúrgico, ya que es el que tiene más posibilidad de curación, inclusive aún cuando sea metastásico, algunas veces se realiza en forma de paliación para obstrucción o cohibir sangrados. La radioterapia es útil en los estadios B2 ó C, ó bien como complementaria después de cualquier manejo quirúrgico para evitar la recidiva, la dosis es de 4 600 a 6000 rd. La quimioterapia tiene una pobre acción y solo un 26% tienen una reducción de la masa mayor del 50%, el medicamento de elección es el 5-Fluoracilo, sin embargo no se recomienda como tratamiento único, sino coadyuvante manejo quirúrgico.

¿QUE SON LOS MARCADORES TUMORALES?

Una vez habiendonos referido al tipo de Neoplasias que ocupan a este trabajo, hablaremos de la segunda parte de los objetivos del mismo refiriendonos a los Marcadores tumorales.

CONCEPTO: Los marcadores tumorales, son una serie de sustancias producidas por células neoplásicas, que son utilizadas, para identificar a dichos tejidos cuando estan presentes en el organismo.

Es conveniente mencionar que no solo las células neoplásicas los producen, sino que algunas ocasiones tambien son producidos por tejidos normales.

DATOS HISTORICOS: Como se mencionó ya en el párrafo anterior, estas sustancias son producidas por células normales y de hecho el descubrimiento de los Marcadores tumorales se relaciona con el de la Gonadotropina coriónica humana en 1927, cuando es utilizada para el diagnóstico de embarazo y posteriormente es relacionada a tumores de células germinales. En 1966 Bergstrand publica un trabajo en el que describe una nueva fracción proteica en el suero de fetos humanos a la que llamó Alfa fetoproteína (AFP) En 1966, Gold y Fredman describen por primer vez el Anti geno Carcinoembrionario (ACE) , a partir de los años 70s. se alcanza una mayor popularidad

en estas sustancias, para entonces se emplea ya la Gonadotrofina Corlonica humana (GCH), la Prolactina y al Antígeno polipeptídico tisular, como marcadores tumorales. A partir de esto, se han ensayado múltiples productos, poniendo especial interes en los Anticuerpos monoclonales. Con lo anterior, se logra apreciar que no se ha encontrado una sustancia confiable con fin diagnóstico, por lo que aún queda abierto el campo de la investigación para encontrar el marcador tumoral ideal.

Tipos de marcadores tumorales: Una de las formas en que se han clasificado, son de acuerdo a el grupo bioquímico al que pertenecen, como por ejemplo:

- Hormonas : Gonadotrofina corlónica humana y Prolactina.
- Antígenos oncofe-: AFP y ACE. tales.
- Asociados a tej-: Antigeni polipeptídico tisular.
- Anticuerpos mono-: CA 19-9, HMG2,HMFH1 etc. clonales.
- En estudio : Antígeno prostático, etc.

Químicamente en su mayoría estan formados por proteínas y glicoproteínas, que varían en su peso molecular y de las que se darán más detalles al hablar de cada una en particular. Se mencionaran en seguida

Gonadotropina coriónica humana(GCH): Esta es una hormona glicoproteica, que tiene dos subunidades independientes (Alfa y Beta), estas, semejan a otras hormonas, por ejemplo a la Lutinizante que es la que mas producen los tumores.

la utilidad de este marcador tumoral, es en aquellas neoplasias que de algunas manera semejan al embarazo, o bien a aquellas que provienen de células germinales como por ejemplo: Coriocarcinoma, Seminoma, entre otros. El método por el cual se determina es por Radio Inmuno análisis (RIA).

Prolactina: Es una proteina de 190 aminoácidos, es similar a la hormona del crecimiento. Su utilización es para diagnóstico y vigilancia del tratamiento del Adenoma hipofisario(7).

ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO: Es una glicoproteina con un peso molecular de 200 000 Daltons, que migra en la región betaglobulina en la electroforesis, fué descrita por primera vez en 1966 y se cuantifica actualmente por RIA(21).

La utilidad de este marcador al igual que los demás se ha puesto en duda, mencionando algunos autores que sí se puede utilizar para vigilancia de respuesta al manejo más que con fines diagnósticos. Las neoplasias con las que más comunmente se asocia elevación de éste son: las del aparato respiratorio, digestivo que se menciona que hasta un 60% a 90%

lo tienen positivo, también se encuentra elevado en el cáncer de mama, cabeza y cuello, sin embargo se ha mencionado que en algunos tipos de padecimientos no carcinomatosos como las hepatopatías pueden estar elevados hasta en un 25 % de los pacientes(20,21).

En 1981 el Instituto Nacional para el Cáncer en Norteamérica, hizo los siguientes criterios para la utilización de este marcador tumoral.

- 1) No deben hacerse mediciones aisladas, sino seriadas.
- 2) No debe utilizarse en población asintomática para detectar enfermedades neoplásicas sin que los enfermos reflejen ésta patología. No es utilizado en forma independiente para establecer el diagnóstico de cáncer. Se considera significativo cuando en un paciente sintomático los valores alcanzan niveles de 5 a 10 veces los normales.
- 4) Se recomienda tomar niveles preoperatorios en cáncer colorectal ó de pulmón, conjuntamente con los métodos anatomopatológicos y clínicos para establecer el diagnóstico.
- 5) Se utilizan para detectar diseminación ó recurrencia así como respuesta al tratamiento, aunque es de mencionar que pueden permanecer elevados de 6 semanas a 8 meses después de este é interpretarse en forma errónea.

Es una glicoproteína oncofetal, que se aisló en 1966, su peso molecular es de 70,000 Daltons y 30% de su estructura es similar a la albúmina humana en la electroforesis vira hacia el lado de la alfa globulina, con punto isoelectrico entre 4.7 y 4.8, se encuentra en el liquido amniótico y en el suero de embarazadas en el 2o. trimestre del embarazo, su elevación se ha relacionado con malformaciones fetales por lo que ocasionalmente se usa para valorar aborto terapeuticó.

En las neoplasias que se presenta elevación de este marcador tumoral es en los derivados de células germinales y en Cáncer de hígado, principalmente en tumores primarios. A nivel gastrointestinal se encuentra elevado en un 60% de los tumores. Este al igual que el anterior se utiliza para monitoreo postoperatorio.

Entre otros marcadores tumorales que se han estudiado a nivel de tubo digestivo esta el Antígeno co-ra (8) ; es un anticuerpo monoclonal de 76 000 Daltons de peso molecular, Heinrich e cols. lo estudiaron para diferenciar entre epitelio benigno y maligno en tubo digestivo, encontrando que solo el 50% de las células malignas lo tienen positivo a nivel colorectal, además de que puede estar positivo en otras neoplasias como las de estómago sin embargo no se encuentra en México para pensar que lo pudieramos utilizar además de su pobre utilidad.

Por ser las neoplasias a nivel colorectal las más frecuentes, se han intentado estudiar diferentes marcadores por ejemplo Armin y cols. estudiaron 115 pacientes, a los que se cuantificaron niveles tisulares de CA 19-9, Ca 125 y ACE; Encontrando que este fué positivo significativamente en este tipo de neoplasias, sigulendole el CA 19-9 y menos el CA 125 (9).

Es importante reiterar que los marcadores tumorales son sensibles ni específicos para algún tipo de neoplasias determinado. Por ejemplo el ACE se encuentra también elevado en el Cáncer de mama como lo demostró este estudio (). A nivel pulmonar se han estudiado múltiples marcadores como el CA 19-9, el Antígeno polipeptídico tisular, se reporta un trabajo en el que Giant, encontró que la utilidad diagnóstica de éstos es muy pobre, empero se puede utilizar para vigilar la evolución del padecimiento y su respuesta

al tratamiento. En lo que nos quedaría duda es su utilidad en aquellos pacientes en los que desde su ingreso los tienen negativos(11).

En órganos relacionados al tubo digestivo como son el páncreas y el hígado también se han buscado los marcadores tumorales ideales, su interés estriba en la evolución rápida y fatal que tienen estas neoplasias. Entre los que se estudiaron son el CA 19y9 Enolasa Inmunoreactiva, sin embargo la sensibilidad y la especificidad son muy pobres(12).

Se continúa con el estudio de múltiples sustancias como la Glutathion-S-transferasa para el cáncer de tubo digestivo, la cual es positiva hasta en el 80% de los pacientes en estadio II - IV y de 60% en los de I-II, es por esto que se encuentra frenada su utilidad ya que la importancia diagnóstica es en estadios tempranos cuando aún se les puede brindar manejo (13).

Otros marcadores que se han utilizado son los inhibidores de las proteasas como la alfa-1-antitripsina y alfa-1-antiquimotripsina, que se menciona que están elevados en estas neoplasias y que es proporcional al grado de invasión de las mismas. La fosfohexosa - isomerasas se menciona que tiene una sensibilidad del 69% y especificidad del 47% para las neoplasias de tubo digestivo según comenta Bauman(Aquí también estudio al ACE con sensibilidad y especificidad de 26 y 95 respectivamente(14,15)

En cuanto se refiere a las fálssas positivas que puedan dar los dos marcadores a los que se refiere el estudio, se menciona que en las enfermedades inflamatorias de hígado puede estar presente, por lo que fué un criterio de exclusión de este trabajo(16), además de el embarazo y el Síndrome de atáxia telanlectancia.

En el cáncer de estómago, se ha visto que el AFP y el ACE fué positiva en 50% a 57% y 89% a 93% respectivamente, esto es buscando su positividad inmunohistoquímicamente(17), a nivel sérico su frecuencia es menor refiriendo hasta de 5.7% y 13.6% respectivamente (18), aumentando ligeramente en fases tardías. Hay algunas variedades de cáncer en que el nivel sérico de estos aumenta considerablemente y son aquellas estirpes histopatológicas que semejan al cáncer hepático como el adenocarcinoma hepatolde (19) donde se encuentran elevados a nivel celular y a nivel sistémico. Se menciona que estos marcadores se encuentran portanto elevados más en aquellos pacientes que tienen invasión hepática que los que no la tienen.

Con las referencias anteriores concluimos diciendo que: la frecuencia con que el AFP y ACE se encuentran elevados en el cáncer de estómago 90% y 50%, a nivel colorectal de 5% y 13%. Estos niveles pueden variar dependiendo del estadio en que se encuentren, sería más de esperar que se encontraran positivos

H.C.N.C.N

P.E.M.E.X.

en aquellos pacientes que tienen metástasis a nivel hepático que los que no las tienen y por último el que se pueden encontrar positivos en aquellos pacientes que tienen algún tipo de hepatopatía ó bien en embarazadas.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar la utilidad de los marcadores tumorales Alfafetoproteína y Antígeno carcinoembrionario, para el diagnóstico de las neoplasias malignas de tubo digestivo.

OBJETIVOS INTERMEDIOS:

Además en forma simultánea se obtendrán los siguientes datos:

- Tipos histopatológicos más frecuentes de las neoplasias.
- Localización más común del cáncer en el tubo digestivo.
- Frecuencia por edad y sexo.
- Sintomatología con la que más frecuente se manifiestan.
- Relación de las neoplasias con ingesta de alimentos carcinogénicos.
- Relación del cáncer de tubo digestivo con factores hereditarios.

HIPOTESIS

Los marcadores tumorales Alfafetoproteína y Antígeno carcinoembrionario, No son útiles en el diagnóstico de las neoplasias de tubo digestivo por su baja sensibilidad y especificidad.

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

MATERIAL

UNIVERSO: El grupo estudio se formó por Pacientes que ingresaron a los servicios de Medicina Interna, Oncología, Cirugía y Gastroenterología del H.C.N.C.N de P.E.M.E.X., en los que se hizo el diagnóstico de cáncer de tubo digestivo clínica e histopatológicamente sin importar localización ni estado de la neoplasia. El grupo control, lo formaron pacientes que por algún síntoma acudieron a la consulta externa de Gastroenterología y en quienes se descartó clínica y paraclínicamente cáncer en cualquier parte del organismo así como también enfermedad hepática y embarazo.

UNIDAD OBSERVACIONAL: Los servicios mencionados, en el Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos.

UBICACION TEMPORAL Y ESPACIAL: El hospital y los servicios en que se realizó el estudio se mencionaron ya, el periodo en que se llevó a cabo fue de Marzo a Noviembre de 1989.

CRITERIOS DE INCLUSION

Grupo estudio: Pacientes a quienes se diagnosticó cáncer de tubo digestivo, no importante por que método, pero que tengan confirmación histopatológica del mismo, que no hayan recibido tratamiento previo sin importar el estado.

Grupo control: Pacientes en quienes se descartó - cáncer tanto clínica como paraclínicamente así como otras patologías que den falsos positivos (cualquier tipo de hepatopatía, síndrome ataxia-telangiectasia) ó bien embarazo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Grupo estudio: Que tengan otros focos neoplásicos primarios, que no tenga estudio histopatológico, que hayan recibido tratamiento previo ó bien que tengan cualquier tipo de hepatopatía y/o embarazo.

Grupo control: Que tengan neoplasias a otros niveles, que tengan enfermedad hepática y/o embarazo.

METODO

Grupo control: Cuando se captaban pacientes en los que se sospechaba clínicamente la posibilidad de cáncer en algún nivel del tubo digestivo, se iniciaba el protocolo diagnóstico para apoyar tal patología utilizando estudios de laboratorio, gabinete y endoscópicos. Una vez localizada la neoplasia se hizo estu--

-dio histopatológico de la misma ó bien si esto no era posible, durante el estudio endoscópico se solicitaban los marcadores tumorales y se esperaba la pieza quirúrgica, incluyendo en el estudio si el reporte de patología sí concluía proceso neoplásico en caso de no ser así se excluía del trabajo.

El grupo control, lo formaron pacientes que por algún motivo acudieron a la consulta externa de Gastroenterología, se descartó la posibilidad de ser portadores de cáncer clínicamente y por endoscopia; así como también se descartó enfermedad hepática y de embarazo. Posteriormente se solicitaron al igual que en el grupo anterior, los niveles séricos de AFP y ACE.

LABORATORIO: Los niveles séricos de estos marcadores tumorales es por Radio Inmuno Análisis (RIAs). Comercialmente se tienen reactivos que incluyen antígenos radiomarcados, así como también enzimas marcadas con anticuerpos. Estos RIAs, son pruebas de unión competitiva, que en el caso de cuantificación de ACE, es este el que se encuentra radiomarcado y compete con el endógeno, por sitios de unión en un anticuerpo específico para ACE, después se separa en dos partes, la unida y la libre, donde la primera es cuantificada por un marcador gama, que después se traslada a curvas ya establecidas para reportar los niveles séricos del marcador tumoral en el suero estudio.

En el caso de Inmunoensayos por enzimas, tienen un procedimiento por la llamada técnica de "Sandwich", en la que dos anticuerpos en diferentes sitios de la molécula del marcador tumoral en estudio, son incubados con el suero problema, un anticuerpo es ligado a la fase sólida y otra es marcada por una enzima, que usualmente es una Peroxidasa de cabayo, posterior a esto se lava, con lo que se separa el material extraño de la porción sólida. Después se agrega una sustancia que tiene un sustrato cromogénico y el color generado es proporcional a la cantidad de enzima por lo tanto al marcador tumoral en estudio.

Los anticuerpos usados en estas pruebas son obtenidos de diferentes especies como puercos de Guinea ó chivo quienes tienen algún tumor, de donde es separado, ya sea el ACE ó el AFP. Otros se obtienen de cultivos de tejidos.

En el estudio se utilizarán reactivos comerciales con la técnica del "Sandwich", y como se recomienda en todos los exámenes de laboratorio fué el mismo en todos los casos. Los niveles que se considerarán como normales fueron para el ACE menores a 5 ng/ml y para el AFP de - Inferiores a 16 mg/ml. (Ver diagrama de metodología).

RECOLECCION DE DATOS: Se llevó acabo en una hoja de recolección, creada específicamente para ésto y que se anexa a continuación (Ver hoja de recolección de datos).

FORMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____
 FICHA _____ SEXO(H/M) _____ EDAD _____

AHF (S/N) _____ Ingestión de subst. carcinógenas(S/N) _____
 Fecha de inicio de la sintomatología _____
 Radiológicos (P, S.E.S.D. Colon por enema, etc) _____

Operaciones _____
 U.S.G. _____
 T.A.C. _____
 OTROS: _____

Localización de la Neoplasia _____
 Resultados Histopatológicos _____

marcadores tumorales:

TIPO	VALORES
_____	_____
_____	_____
_____	_____

METASTASIS _____

MANEJO _____

RECURSOS FISICOS: Incluyeron el personal médico y paramédico del hospital

RECURSOS FINANCIEROS: Constarón de la compra de reactivos específicos para la determinación del AFP y el ACE para que se hicieran en el hospital.

DIAGRAMA DE METODOLOGIA

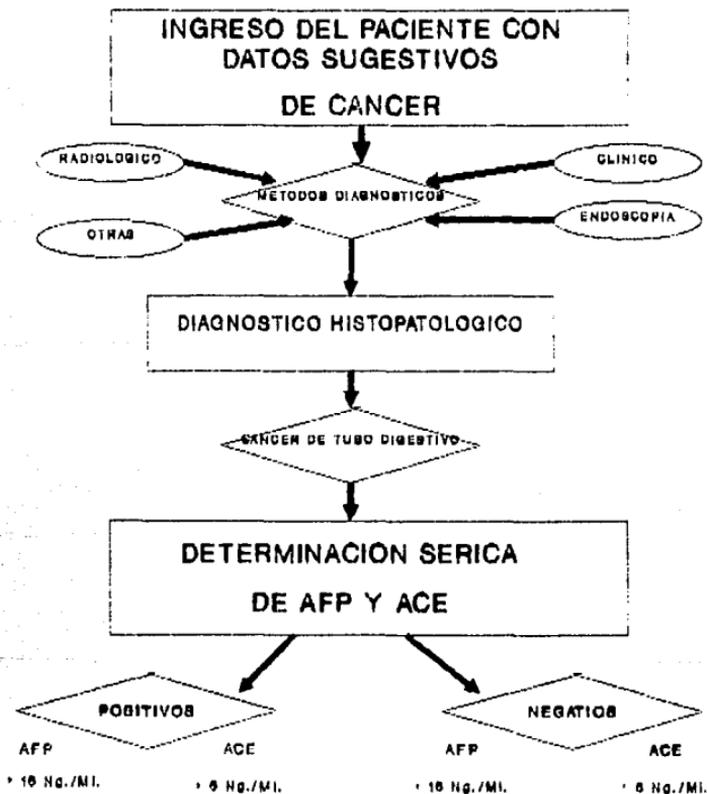
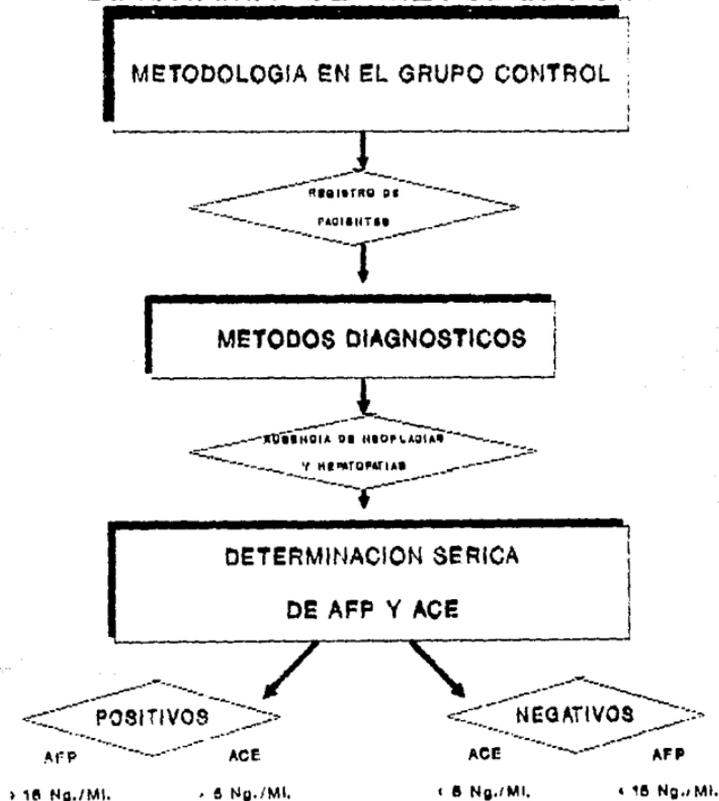


DIAGRAMA DE METODOLOGIA



METODO ESTADISTICO

Por medio de las fórmulas ya existentes, se obtuvo la sensibilidad y la especificidad de la prueba en estudio, tomando como prueba de oro el estudio histopatológico.

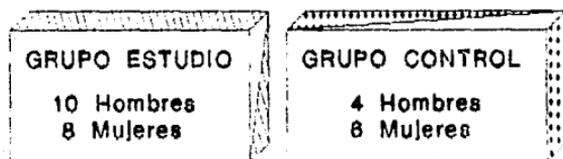
Por medio de programas estadísticos computacionales, se intentaron otras pruebas las que no fueron posibles por el tipo de estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 28 pacientes, de los cuales 18 pertenecieron al grupo estudio y 10 al grupo control.



La distribución por sexos fué: En el grupo estudio 10 del sexo masculino y 8 del sexo femenino. En el grupo control 4 fueron del masculino y 6 del femenino.



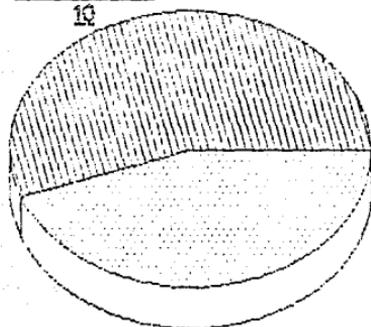
La edad fué: En el grupo estudio de 30 a 76 años, ($x=68$) y en el control de 31 a 83 años ($x=61$).

H.C.N.C.N.

P.E.M.E.X.

MASCULINO

10



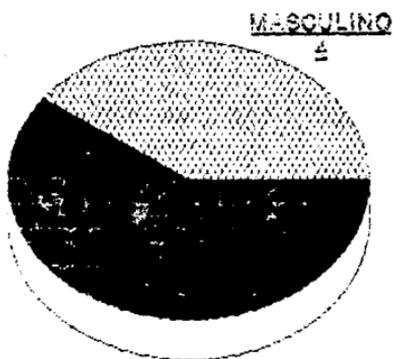
FEMENINO

8

DISTRIBUCION POR SEXOS
GRUPO ESTUDIO

H.C.N.C.N.

P.E.M.E.X.

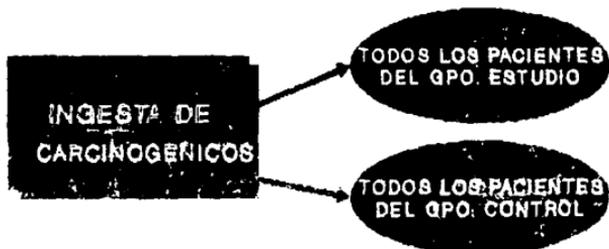


FEMENINO
&
DISTRIBUCION POP SEXOS
GRUPO CONTROL

Asociación con antecedentes hereditarios de neoplasias: En el grupo estudio dos pacientes tenían antecedentes de cáncer un de ovario y otro de hígado. En el grupo estudio solo un paciente tenía antecedentes de cáncer de ovario en familiares no directos.



Asociación de cáncer con Ingesta de dieta que se considera como carcinogénica: En todos los pacientes, tanto del grupo estudio como del control, tuvieron Ingesta de alimentos que hasta el momento se consideran carcinogénicos como son los enlatados u otro tipo de conservas, alimentos ahumados, salados etc. Esto posiblemente este en relación al grupo estudiado donde el nivel socioeconómico no es malo y adquieren fácilmente este tipo de alimentos.



La localización más frecuente de las neoplasias fué: En colon 10 pacientes, de donde 3 fueron a nivel del recto sigmoides, uno en el colon ascendente y el resto en el colon izquierdo. A nivel de estómago hubo un total de 8 pacientes; 4 en el fondo gástrico, 2 a nivel de antro, uno en boca anastomótica y otro invadía todo el estómago.



Metástasis: Dos pacientes con cáncer de colon tuvieron invasión a hígado y uno con cáncer gástrico a ganglios regionales.

El tipo histopatológico que predominó en todos los especímenes fué el Adenocarcinoma, tanto a nivel gástrico como a nivel de colon.

ADENOCARCINOMA

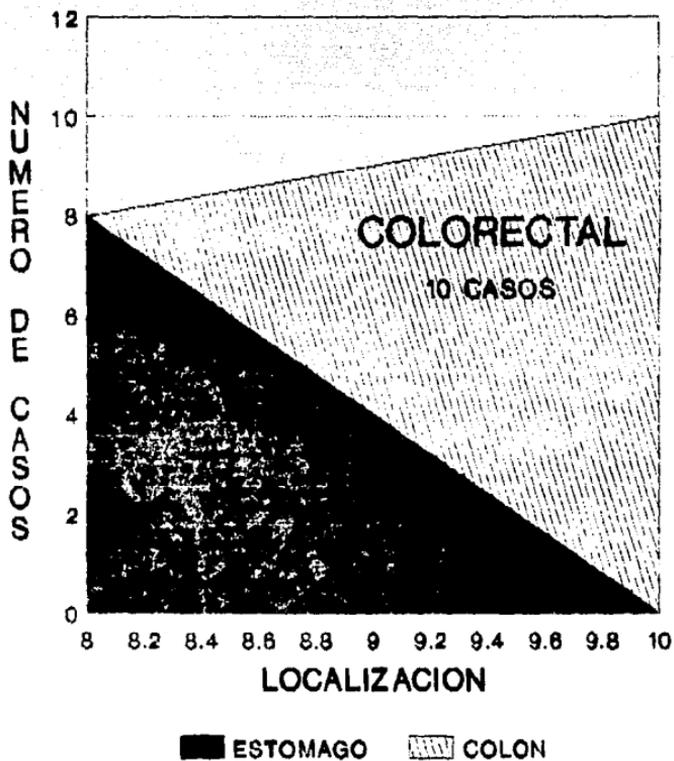
100 %

Las manifestaciones clínicas que con más frecuencia se relacionan son:

- Hemorragia de tubo digestivo.
- Pérdida de peso y ataque al estado general.
- Dolor abdominal.

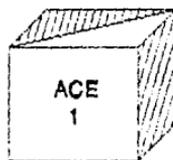
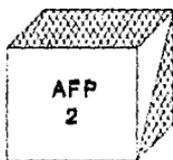
H.C.N.C.N.

P.E.M.E.X.



**RESULTADOS DE LOS NIVELES SERICOS DEL
ACE Y AFP.**

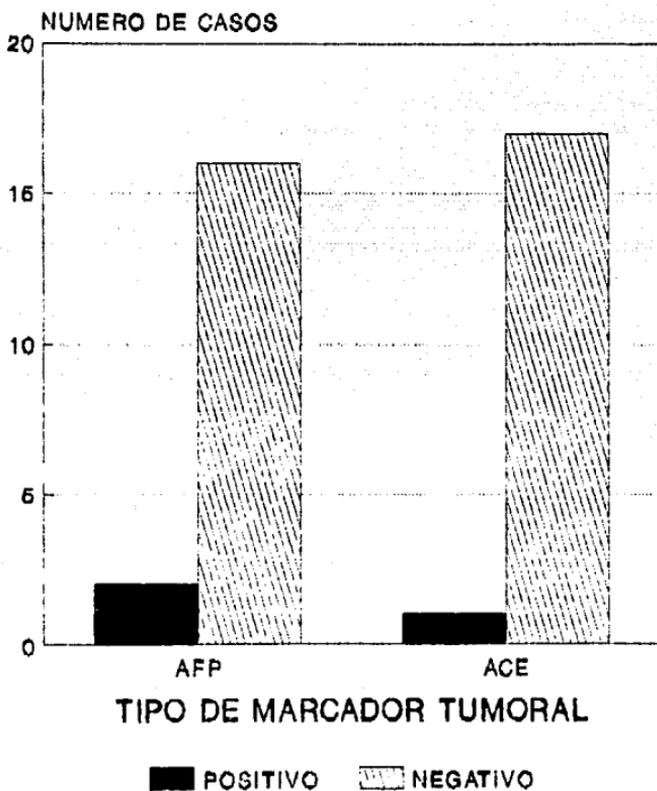
En el grupo estudio se obtublerón positivos de la sigulente manera: El AFP fué positiva en dos pacientes, ambos con cáncer de hígado y uno de ellos con metástasis a hígado. El ACE fué positivo en un paciente, con cáncer de colon y con metástasis a hígado, en el que fué positivo tambien el AFP.



En el grupo control, en todos los pacientes resultaron negativos los niveles séricos de estos marcadores tumorales.

H.C.N.C.N.

P.E.M.E.X.



Con las fórmulas habituales se determinó la sensibilidad y la especificidad para esta prueba diagnóstica en la que tuvimos los siguientes resultados:

AFP	SENSIBILIDAD..... 0.06
	ESPECIFICIDAD..... 0.10

ACE	SENSIBILIDAD..... 0.10
	ESPECIFICIDAD..... 0.10

Se intentaron hacer otras pruebas estadísticas por medio de programas computacionales, en los que se hizo la prueba de Fisher's la cuahos dió una P no significativa.

CONCLUSIONES

Con los resultados ya mencionados hicimos las siguientes consideraciones con respecto a nuestro trabajo:

- I La distribución por sexo es igual a la que reporta la literatura.
- II La edad promedio coincide con otras reportadas ya.
- III La localización: Es más común a nivel de colon que a nivel gástrico, sin reportar en este año otras localizaciones como a nivel de esófago ó de Intestino delgado.
- IV En todos los pacientes tiene relación la Ingesta de alimentos conocidos como carcinogénicos, esto es de esperarse por el medio socioeconómico en que se hizo el estudio donde tienen posibilidad de ingerir alimentos enlatados, ahumados, procesados etc.

- V La sintomatología con la que más se asoció el cáncer de tubo digestivo fué: Hemorragia, siguiéndole pérdida de peso y dolor abdominal, lo que justificaría que en todo paciente que ingrese con sangrado a nivel digestivo, se debe realizar estudio endoscópico

Se inició mencionando los resultados de los objetivos secundarios para concluir con los primarios, en los que tenemos lo siguiente:

EN NUESTRO ESTUDIO ENCONTRAMOS; QUE NO SON DE UTILIDAD DIAGNOSTICA LOS MARCADORES TUMORALES ALFA-FETO PROTEINA Y ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE TUBO DIGESTIVO, DADA SU BAJA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.

Por lo que no se deben de utilizar como primer recurso para fines diagnóstico en esta patología.

DISCUSION

Con respecto a los objetivos secundarios como son tipo de neoplasias, su localización más frecuente, edad y sexo en las que predominan, asociación con alimentos carcinogénicos; No apreciamos cambio alguno con la literatura que hay al respecto, aún siendo un grupo pequeño al que se estudio.

La población total en un año para un hospital de concentración como es este quizá pudiera ser pequeña, sin embargo hay que considerar que es un grupo de trabajadores bien establecido donde a pesar de que tienen algunos factores de riesgo no se hayan dentro de la clase socioeconómica baja donde se dice es mayor la frecuencia de esta variedad de neoplasias, aún así fué el tipo de cáncer más común en el hospital, inclusive que el de aparato respiratorio, mama, cervix etc.

Con respecto a los resultados que obtuvimos en nuestro objetivo inicial, donde hay una diferencia importante entre lo reportado por la literatura y lo que nosotros encontramos nos llama la atención, ya que de tener positividad del AFP en un 20% a 50% y de ACE de 50% a 90%, nosotros solo los encontramos positivos en un 11% el AFP y en un 6% el ACE, con una sensibilidad y especificidad muy pobre, de 0.05 y 0.10 respectivamente para el ACE y de 0.10 y 0.10 para AFP. Como se menciono ya en el grupo control, ambas pruebas fueron negativas en todos los casos.

Esto podría explicarse de dos maneras; La primera sería que hubiese errores técnicos en la cuantificación de los marcadores, sin embargo en otros tipos de tumores como son los de próstata en lo que sí se asocia la elevación de los niveles séricos y la actividad tumoral, sí se reportaron estos resultados con el mismo material de trabajo con el que se realizó nuestro estudio ,

además de realizarse con el mismo técnico y el mismo material de trabajo.

La otra posibilidad es que en realidad sea correcta la hipótesis que planteamos al iniciar el trabajo donde poníamos en duda la utilidad de los marcadores tumorales existentes a nuestro alcance para diagnosticar las neoplasias de tubo digestivo y de que quizá puedan servir en aquellos pacientes que los tienen positivos para control de tratamiento sería motivo de otro trabajo.

Concluiremos diciendo: Que los marcadores tumorales son parte del campo de la investigación que aún se encuentra gestante para dar en un futuro mejores frutos al campo de la medicina.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Mayer R.J. Cáncer del aparato digestivo. Scientific American Medicine. 1987/9 tomo V Oncology, VIII-1-19.
- 2.- Martin Liphil et.al. Biomarkers of increased susceptibility to Gastrointestinal Cancer: New applications to studies of cancer prevention in human subjects. Cancer research, Jun 15 1988 48:236-45.
- 3.- Sugarbaker P.H, Gunderson L.L, Wittes RE Colorectal cancer. Cancer; principles and practice of Oncology. De Vita VT, Hellman S, Rosenber SA, Eds. JB Lippincott, Philadelphia, 1986 P; 796.
- 4.- Forester DW; Cancer de tubo digestivo Harrison's. Principios de medicina interna 11a.ed. Braunwald, Isselbacher, Peters - dorf, Wilson, Martin, Fauci, Ed Nueva ed. Interamericana, 1989, V-II,p; 327.
- 5.- Pique JM, Tumores Intestinales. Farreras Medicina Interna 10 ed. Farreras V, Rozman, Trillas A Fellu E, Ed. Doyma Barcelona 1988 p;167

- 6.- Breygstrand C et.al. demonstration of new protein fraction in serum from human fetus scan J. Clin lab Invest 8:174 1966.
- 7.- Gorrett PE. Clinical Utility of Oncofetal Proteins and Hormones as tumor Markers Medical clinics N.A. Nov 1986 Vol. 70;6 1296-1306.
- 8.- Henrich et. al. Biochemical characterization and tissue distribution of the Cora Antigen, a cell surface glycoprotein differentially expressed on malignant and benign Gastrointestinal epithelia. Cancer Research 48, 2198-2203 April 15, 1988.
- 9.- Armin Q et. al. Carcinoembryonic antigen CA 19-9 and CA 125 in Normal and Carcinomatous human colorectal tissue. cancer 1987 66;42-50.
- 10.- Hideo IH, et.al. Carcinoembryonic antigen estimation in Nipples discharge as an adjunctive tool in the diagnosis of aortic breast. Cancer 1987 66: 3008-13.
- 11.- Gian F et.al. tumor Markers In bronchogenic Carcinoma Cancer 1987 60;42-50.
- 12.- Ietsuo H et. al. Sensitive serum markers for detecting pancreatic cancer. Cancer 1987 60;42-56.

- 13.- Niltso C. et.al. Serum Glutathione-S-transferase as a tumor marker for gastrointestinal malignancies Cancer 1989 63(2) 317-23
- 14.- Bermake K; the levels of alpha-1-antitrypsin in sera of patients with Cancer gastrointestinal during diagnosis. Cancer 1988 62(6) 1188-1193.
- 15.- Bowman HB et. al. Fosfohexosa isomerasa. Oncology 1988 43(3) 153-589.
- 16.- Waber W et. al. AFP and ACE Hepatitis-Hepatomas and liver neoplasms. Neoplasia 1988 36(6) 865-73.
- 17.- Mori M, Ambe K et al. Prognostic value of immunohistochemically identified CEA, AFP cells in Carcinoma Gastric. Cancer 1988 Aug 1:62-3) 634-40.
- 18.- Gan NR. Significance of AFP in Cancer Gastric. Jul 1988 32(8) 887-93.
- 19.- Ishikawa WK. Hepatocellular adenocarcinoma of the Stomach and analysis of seven cases. Cancer Jul 1988 68(1) 119-28.
- 20.- Wambo HJ, Rao B, Pinsky CM et al. Preoperative Carcinoembryonic antigen levels as a prognostic indicator in colorectal cancer. N.Engl J. med. 229: 448, 1978.

- 21.- Fletcher RH Carcinoembryonic antigen. Ann-Intern. Med. 104:66, 1986.
- 22.- Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM et al. Results of a 400-patients, Carcinoembryonic antigen-second look colorectal cancer studie. Cancer 65 1284. 1985
- 23.- Sawdler RS, Feund DA, Herbot CA Jr et al. Cost efectiveness of postoperative Carcinoembryong antigen monitoring in colorectal cancer. cancer 63 193;1984.
- 24.- Mayer PJ, Gernick MB, Steele GD, et al Carcinoembryonic antigen(CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. Cancer 42: 1428 1978.
- 25.- Correa P; clinical Implications of recent developments in Cancer gastric pathology an epidemiology. Sem oncol 12: 2 1985.
- 26.- Asaka M; Nagasek, Niyasaki T, Radioimmunoassay of aldolase a determination of normal serum levels and crease serum concentration in cancer patients. Cancer 1983 61(10) 1873-78.
- 27.- Burg-Karland CL, Purnell DM, Combs JW, Hillman EA, Harris. Immunocytochemical evaluation of human esophageal Neoplasm and preneoplastic lesions for beta-cho-

H.C.N.C.N.

P.E.M.E.X

rlonic gonadotropin, placental lactogen
alfaphetoprotein, Carcinoembrionic anti-
gen. Cancer res. 46:2936-43,1986.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION
NACIONAL
PETROLEOS MEXICANOS
JEFATURA DE ENSEANZA
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**COORDINADOR DE TESIS.
DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.**



**PROFESOR TITULAR DEL CURSO.
DR. JESUS DIAZ TORRES
DIRECTOR DEL H.C.N.C.N.**



**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEANZA
DR. FERNANDO ROMERO FERNANDEZ.**

