

El valor pronóstico de la reactividad cutánea retardada en la supervivencia a 10 años en el cáncer colorrectal: un estudio prospectivo / Larruazaleko erreaktibotasun atzeratuaren pronostiko-balioa ondeste-koloneko minbizitik bizirik atera eta handik 10 urtera: azterketa etorkizunari begira

Prognostic significance of delayed sensitivity skin test in colorectal carcinoma: a 10 year prospective study

M. Echenique

Departamento de Cirugía / Kirurgia Saila.
Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibersitatea.

RESUMEN

El propósito del estudio es determinar si la respuesta inmunocelular medida mediante reactividad cutánea pueda tener un valor pronóstico en el cáncer colorrectal.

Material y Metodos: Se analiza de forma prospectiva y a 10 años una serie de 77 pacientes intervenidos de cáncer colorrectal en diferentes estadios histopatológicos -A=4, B=19, C=49 y D=5- tratados en un mismo hospital y con los mismos criterios durante un período de 2 años. La supervivencia a los 10 años fue de 4/4 en el estadio A, 7/19 (36,8%) en el B, 8/49 (16,32%) en el C y 0/50 (0%) en el D. Se determinó preoperatoriamente, a las 48 horas postoperatorias y a los 30 días la reactividad cutánea retardada a un conjunto de antígenos -Multitest (r)-.

Resultados: El estudio de los datos una vez conocida la supervivencia real a 10 años la reactividad cutánea preoperatoria, medida en mm, resulta significativa en cuanto al pronóstico para pacientes en estadios B - $p < 0,05$ - y C $p < 0,01$ -.

Conclusión: La determinación numérica de la reactividad cutánea retardada preoperatoria parece constituir un índice de valor pronóstico en el cáncer colorrectal en estadios B y C.

PALABRAS CLAVES: Cáncer, colon, recto, inmunidad, supervivencia.

SUMMARY

The aim of the study was to determine if the cell-mediated immune response may have any prognostic signification in cancer of the colon and rectum. Material and Methods: A series of 77 patients operated for cancer of the colon and rectum in the same hospital and with identical criteria during two years are analyzed prospectively for a ten year follow up. Dukes stages were -A=4, B=19, C=49 y D=5. Survival according stages was: 4/4 in stage A, 7/19 (36.8%) B, 8/49 (16.32%) C y 0/50(0%) D. Before operation and 48 h. thereafter and at 30 days cell-mediated immune reactivity skin test was done trough a multiple antigen compound -Multitrst-R.

Results: Comparison of preoperative numeric results according staging with a control group demonstrates, a significative diference for patients stage B and very significative for stage considering patients alive and death at ten years.

Conclusion: Cell-mediated immune reactivity skin test measured preoperatively may represent a prognostic factor y cancer of the colon and rectum for stages B and C.

KEY WORDS: Cancer, colon, rectum, survival, immunity, cell-mediated.

LABURPENA

Hona zer zuen helburu ikerlan honek: larruazaleko erreaktibotasunaren bidez neurtutako erantzun immunozelularak ondeste-koloneko minbizian pronostiko-baliorik ba ote duen jakitea.

Materiala eta metodoak: Etorkizunari begira (hamar urteko epean) 77 gaixo aztertu dira, guztiak ere ondeste-koloneko minbiziagatik ebakuntza egin zaienak eta hainbat estadio histopatologikotan daudenak -A-n=4, B-n=19, C-n=49 eta D-n=5-, ospitale berean, irizpide berberak erabilia, bi urtez tratatuak. Honakoa zen hamar urteren buruan bizirik zeuden gaixoen proportzioa: 4tik 4 A estadioan (%100); 19tik 7 (% 36,8) B-n; 49tik 8 (% 16,32) C-n eta Setik bat ere ez (% 0) D estadioan. Ebakuntza egin aurretik eta ebakuntza egin eta handik 48 ordura zein 30 egunera zehaztatu zen larruazaleko erreaktibotasun atzeratua hainbat antigenorekiko -Multitest (R)-.

Emaitzak: B - $p < 0,05$ - eta C - $p < 0,01$ - estadioetako gaixoen pronostikorako -hamar urterako benetako biziraupena zein den jakin ondoren- adierazgarria da ebakuntza aurreko larruazaleko erreaktibotasuna (mm-tan neurtua).

Ondorioak: Ebakuntza aurreko larruazaleko erreaktibotasun atzeratuaren zenbakizko zehaztapena pronostiko-balioa da, antza, B eta C estadioetako ondeste-koloneko minbizian.

HITZ ADIERAZGARRIAK: Minbizia, kolona, ondestea, inmunitatea, biziraupena.

Revisión del Euskera por los Académicos Iñigo Moína y Aitor Montes.

Introducción

El cáncer colorrectal es la segunda neoplasia más frecuente del mundo occidental (1) representando un 15% de las muertes por cáncer. Sus indicaciones quirúrgicas, la táctica y técnica operatoria están claramente establecidas. El tratamiento complementario en el cáncer avanzado -químico, radio e inmunoterapia- son objeto de constante revisión y modificación. Sin embargo la

Sarrera

Ondeste-koloneko minbizia da Mendebaldeko (1) bigarren neoplasia hedatuena: minbiziagatik heriotzen % 15 eragiten du. Argi eta garbi finkatuta daude haren egokiespen kirurgikoak, ebakuntza-taktika eta -teknika. Etengabe berrikusten eta aldatzen ari da aurrera egin duen minbiziaren tratamendu osagarria -kimioterapia, erradioterapia eta inmunoterapia-. Hala eta guztiz ere, biziraupen-tasak ez du aparteko aldaketarik izan azkeneko bi hamarkotan.

Ondeste-koloneko minbizia zuten hainbat gaixori BERTATIK BERTARA hamar urtez egindako jarraipenaren emaitza da honako lan hau. Horren atariko emaitzak -lehenbiziko bost urteei zegozkie-

Correspondencia:

Miguel Echenique Elizondo. Medikuntza Irakaskuntza Gunea
Universidad del País Vasco - Euskal Herriko Unibersitatea.
Dr. Begiristain Pasealekua, 105.

20014 Donostia-San Sebastián. Tel.: +34 943017319 - Fax: +34 943017330
Correo electrónico: gepecelm@sc.ehu.es

supervivencia no ha sufrido grandes modificaciones en las dos últimas décadas.

Este trabajo es el resultado del seguimiento real a 10 años de una serie de pacientes intervenidos por cáncer colorrectal y cuyos resultados preliminares a 5 años ya fueron publicados (2). El seguimiento de la serie permite confirmar y reforzar los resultados anteriormente demostrados.

Material y métodos

Entre el 1 de Enero de 1986 y el 31 de Diciembre de 1987 fueron intervenidos en el Departamento de Cirugía del Hospital N^o S^o de Aránzazu un total de 93 pacientes por cáncer de colon y recto. Este estudio fue diseñado en 1985 y realizado de forma prospectiva con un seguimiento real de 10 años. Fueron considerados como criterios de inclusión:

- 1) Pacientes ingresados e intervenidos por presentar cáncer colorrectal en el mismo centro y tratados por las mismas personas, con pautas quirúrgicas y complementarias iguales.
- 2) Haber cumplido la totalidad de las determinaciones incluidas en el diseño.
- 3) Haber sido controlados en su evolución tanto en el hospital como telefónicamente.

Se consideraron como criterios de exclusión: a) El no haber completado la totalidad de los puntos del estudio, bien por razones personales, operativas o de fallecimiento. Un total de 77 casos fueron los que cumplieron los criterios indicados y van a constituir la base del trabajo. De ellos 41 fueron varones y 36 mujeres. Edad media -X- (años)- de los varones fue de 65,3 (rango 36-83) y el de las mujeres: 70,2 (rango 40-84). En el seguimiento a 10 años 7 pacientes no pudieron ser controlados de los 84 registrados en la revisión a 5 años. Todos los casos fueron adenocarcinomas, de diverso grado de diferenciación. Se determinaron preoperatoriamente, a las 48 horas de la intervención y a los 30 días los siguientes parámetros:

- 1) Reactividad cutánea retardada a un conjunto de antígenos - Multitest (R)- midiéndose en mm. de respuesta a cada antígeno y realizando la suma total ($n_1+n_2+n_3...n_7$) lo que resultaba en un parámetro - N - indicador de la reactividad cutánea total. Esta determinación se realizó por grupos histopatológicos, obteniendo un valor medio - X - para cada uno de ellos, de acuerdo con el nivel de reactividad. Se estableció un grupo control de 20 personas sanas (personal hospitalario) con el fin de realizar un análisis comparativo. Esta fue una muestra aleatoria que es la que sirvió como control de la reactividad de personas sanas en nuestro medio.
- 2) Inmunoglobulinas G, M y A.
- 3) Proteínas totales.
- 4) Albúmina.
- 5) Hemograma completo.
- 6) Se registró el estadio histopatológico según la clasificación de Dukes (3), sin modificaciones para simplificar el estudio y por lo anteriormente comentado. El análisis de supervivencia de la serie se efectuó mediante registro de la SUPERVIVENCIA REAL a intervalos de 12 meses. El estudio estadístico se realizó mediante un programa -SPSS 6.0-. Fueron considerados como significativos los valores de $p < 0,05$.
- 7) Se confeccionó un grupo control de 20 voluntarios sanos para valoraciones comparativas.

El propósito de nuestro estudio ha sido:

- 1.- Comprobar el estadio histopatológico en que los pacientes llegan al hospital.

nak- lehendik argitaratuak daude (2). Seriearen segimendua berretsi eta finkatu egiten ditu lehendik frogatutako emaitzak.

Materiala eta metodoak

1986ko urtarrilaren 1etik 1987ko abenduaren 31ra bitartean ondesteko eta koloneko minbizidun 93 gaixori egin zitzaizen ebakuntza Arantzazuko Ama Ospitaleko Kirurgia Departamenduan. 1985ean diseinatu zen azterketa eta prospekzio gisara egin zen, serieari bertatik bertarako segimendua eginez 10 urtez. Honako irizpideok erabili ziren jendea programa horretara biltzeko:

1) Ondeste-koloneko minbizia izateagatik zentro berean ospitale-ratu eta operatutako gaixoak izatea, jende berak eta eredu kirurgiko zein osagarri berberetz artatuak. 2) Diseinuan ageri diren xehetasun guztiak betetzea.

3) Bai ospitalean bertan bai telefonoz kontrolatu izana gaixoen bilakaera. Programatik kanpo uzteko irizpideak, berriz, honakook izan ziren: a) Azterketarako atal guztiak bete ez izana (arrazoi pertsonalak edo operatiboak zirela-eta, edo heriotzagatik). Guztira 77 kasuk betetzen zituzten finkatutako irizpideak, eta horiek izango ditu euskarri lanak. Horietarik, gizezkoak 41 ziren; emakumezkoak, 36. Gizezkoen batezbesteko adina (urtetan) 65,3koa zen (36 urtetik 83ra bitartekoak ziren); emakumezkoena, berriz, 70,2koa (40 urtetik 84ra bitartekoak). Hamar urteko jarraipen-prozesu horretan, bosgarren urteko azterketan zazpi gaixo geratu ziren kontrolatu ezinik (84 zeuden erregistratuta). Adenokartzinomak ziren kasu guztiak, hainbat mailatan bereziak. Honako parametro hauek zehaztatu ziren (ebakuntzak egin aurretik, ebakuntzak egin eta handik 48 ordura eta handik 30 egunera):

- 1) Larruzaleko erreaktibotasun atzeratua hainbat antigenorekiko -(R) Multitest-a-. mm-tan neurtu zen antígeno bakoitzarekiko erantzuna eta guztien batura ($n_1+n_2+n_3...n_7$) egin zen. Emaitza: larruzaleko guztizko erreaktibotasunaren adierazle den N parametroa. Multzo histopatologikoa egin zen zehaztapena, eta batez besteko balioak (X) atera ziren haietako bakoitzerako, erreaktibotasun-mailaren arabera. Bestalde, hoguei lagun osasuntsuko kontrol-talde bat (ospitaleko langileak denak) eratu zen, konparazio-azterketak egiteko. Ausazko lagina izan zen hori, eta horixe erabili genuen gure inguruneoko pertsona osasuntsuen erreaktibotasuna kontrolatzeko.
- 2) G, M eta A immunoglobulinak.
- 3) Guztizko proteinak.
- 4) Albumina.
- 5) Hemograma osoa.
- 6) Dukesen sailkapenaren arabera (2) erregistratu zen egoera histopatologikoa, aldaketarik gabe (azterketa errazteagatik eta lehendik aipatutako arrazoiengatik). Serieari dagokion biziraupenaren azterketa BENETAKO BIZIRAUPENAREN erregistroaren bidez egin zen, 12 hilabetez behin. SPSS 6.0 programaren bidez egin zen estatistika-azterketa. Balio adierazgarritzat jo ziren $p < 0,05$ balioak.
- 7) Hoguei boluntario osasuntsuko taldea osatu zen konparaziozko balorazioak egiteko.

Honako hau zuen helburu gure azterketak:

- 1.- Gaixoak ospitalera zein egoera histopatologikotan heltzen diren jakitea.
- 2.- Larruzaleko erreaktibotasunez neurtutako umoreen eta zelulen egoera immunitarioan diferentziarik ba ote den argitzea, tumoreen egoeren arabera betiere.
- 3.- Hasierako balioen aldaketa operatorioak baloratzea.
- 4.- HIPOTESI NAGUSIA Ebakuntza aurreko zelulen egoera immunitarioaren eta BENETAKO biziraupen-tasaren artean pronostiko-

- 2.- Determinar si existen diferencias en el estado inmunitario humoral y celular medido mediante reactividad cutánea- de acuerdo con el estadio tumoral.
- 3.- Valorar las modificaciones operatorias de los valores iniciales.
- 4.- HIPOTESIS PRINCIPAL. Observar si existen implicaciones pronósticas entre la situación inmunitaria celular preoperatoria y la supervivencia REAL, considerando pacientes vivos y fallecidos a largo plazo. Se analizaron los resultados a 5 años y actualmente se valoran los resultados a 10 años y con especial referencia a estadios B y C de Dukes.

Resultados

El análisis de la serie demuestra una proporción entre Hombres /Mujeres de 41/36. (TABLA I).

TABLA I
Distribución por sexos

DISTRIBUCION POR SEXOS	N	%
Hombres	41	53,2
Mujeres	36	46,8
Total	77	100

El estadio de Dukes de los pacientes intervenidos fue: A= 6 (7,1%), B= 22 (26,1%), C= 51 (60,7%) y D= 5 (5,9%), destacando que más del 60% de los casos corresponden a estadios avanzados de la enfermedad. En el seguimiento a 10 años pudieron ser controlados un total de 77 pacientes: A=4(5,19%), B=7(24,6%), C=49(63,63%), D=5 (6,49%). (TABLAS II y III). 2 pacientes del estadio A no pudieron ser seguidos en el análisis final, no disponiendo de su situación. La supervivencia a los 10 años fue 4/4 en el estadio A, 7/19 (36,8%) en el B, 8/49 (16,32%) en el C y 0/5 (0%) en el D.

TABLA II
Distribución por estadios en el momento de ser atendidos

ESTADIO	N	%
A	4	5,1
B	19	24,7
C	49	63,7
D	5	6,5
Osoa	77	100

TABLA III
Seguimiento de la serie

PACIENTES	N
Atendidos	93
Inluidos	84
Seguimiento a 10 años	77

El análisis de las modificaciones de las inmunoglobulinas G,M y A comparando valores pre y postoperatorios –a las 48 horas y a los 30 días–, por estadios, no mostró diferencias significativas, salvo la elevación de la IgG en el estadio D –p< 0,05–, pero que carece de implicaciones pronósticas en cuanto a la supervivencia final. Dichos resultados ya fueron

ari dagokionez loturarik badagoen begiratzea, kontuan hartuz –epe luzera– bizirik dauden gaixoak eta hildakoak. Bost urteren buruan izandako emaitzak aztertu ziren; gaur egun, berri, hamar urtera agertzen direnak ari gara baloratzen, B eta C egoerei dagozkienak batez ere.

Emaitzak

Seriearen azterketak honako gizonezko/emakumezko proportzioa erakutsi zuen: 41/36 (I. TAULA).

Honakoa izan zen operatutako gaixoen Dukesen estadioa: A= 6 (% 7,1), B= 22 (% 26,1), C= 51 (% 60,7) eta D= 5 (% 5,9). Azpimarratzekoa da kasuen % 60tik gora gaixotasunaren estadio aurreratuenei dagozkiela. Hamar urterako segimenduan, bestalde, 77 gaixo kontrolatu ziren: A=4(% 5,19), B=7(% 24,6),

I. TAULA
Sexuen araberako banaketa

SEXUEN BANAKETA	Z	%
Gizonezkoak	41	53,2
Emakumezkoak	36	46,8
Osoa	77	100

C=49(%63,63), D=5 (% 6,49) (II. eta III. TAULAK). A estadioko bi gaixoren segimendua egiterik ez zen izan azken azterketan; ez dugu, beraz, haien egoeraren berririk. Honakoa zen –estadioka– hamar urteren buruan bizirik zeuden gaixoen proportzioa: 4tik 4 A estadioan (%100); 19tik 7 (% 36,8) B-n; 49tik 8 (% 16,32) C-n eta 5etik bat ere ez (% 0) D estadioan.

Ez zuen aldaketa nabarmenik ekarri ebakuntza aurreko eta ondorengo balioak konparatuz estadioka egindako G, M eta A inmunoglobulinen aldaketen azterketak –48 ordura eta 30 egunera egin ziren–, D estadioan izandako IgG-ren gehitzea –p< 0,05– izan

II. TAULA
Gaixoak artatzerakoan gaixotasuna dagoen estadioaren araberako banaketa

ESTADIOA	Z	%
A	4	5,1
B	19	24,7
C	49	63,7
D	5	6,5
Osoa	77	100

III. TAULA
Seriearen segimendua

GAIXOAREN	Z
Ikusitakoak	93
Ezikusitakoak	84
10 urte etorkizuna	77

ezik. Dena den, ez du pronostiko-loturarik gehikuntza horrek azken biziraupen-tasarekin. Erregistratuta daude, bestalde, emaitza horiek. Horixe bera gertatu zen guztizko proteina-tasari, albuminari eta hemogramari zegokionez, eta horien balioak ez ziren adierazgarriak izan biziraupenari zegokionez.

registrados. Lo mismo sucedió con las tasas de proteínas totales, albúmina y hemograma, no resultando sus valores significativos con relación a la supervivencia.

El estudio de las modificaciones de la reactividad cutánea preoperatoria expresada por un valor numérico obtenido como ha sido indicado y por estadios histopatológicos (una vez conocidos) con los valores de la muestra del grupo control de personas sanas, la diferencia no es significativa para el estadio A, resulta significativa para el B $-p<0,01-$ y C $-p<0,05-$ y es muy significativa $-p<0,005-$ para el estadio D. Todo ello parece indicar un descenso global de la respuesta inmune celular, determinada por éste método. Descenso que es tanto más acusado cuanto más avanzado se halla el tumor. Esto puede ser debido a una imbricación de factores, tanto nutricionales o generales pero que es evidente que guardan relación directa con el estadio histopatológico del tumor tratado.

Del mismo modo y comparando dichas modificaciones de reactividad, expresada en valor numérico, se aprecia un descenso de los mismos en el período postoperatorio -48 horas en comparación con los preoperatorios y se recuperan en las determinaciones realizadas a los 30 días, salvo en el estadio D en el que existe una hipoergia inicial que se recupera parcialmente en el período postoperatorio (TABLA IV), que no resulta significativa en cuanto al pronóstico final $-supervivencia-$.

Considerando los pacientes vivos y fallecidos a los 10 años y su estadio histopatológico $-Dukes-$ y comparando los valores preoperatorios de cada uno de ellos con el grupo control, se observan diferencias significativas para el estadio B (fallecidos) $-p<0,05-$ y para el estadio C (fallecidos) $-p<0,01-$. (TABLA V).

TABLA IV
Evolución de la reactividad cutánea por Estadios

ESTADIO	PRE-OP	POST-OP 48 H	POST-OP 30 D
A	12,4 +/- 3,1	4 +/- 0,6	8,2 +/- 1,2
B	6,9 +/- 1,8	6 +/- 1,1	7,5 +/- 2,5
C	9,6 +/- 2,1	8,2 +/- 1,3	7,9 +/- 1,1
D	1 +/- 0,4	1,1 +/- 0,6	4,1 +/- 1,2

TABLA V
Comparación de valores preoperatorios por grupos histopatológicos con el grupo control y de acuerdo con la supervivencia en cada uno de ellos

SEGUIMIENTO A 10 AÑOS	REACTIVIDAD CUTANEA EN MM.	
A vivos	10,9 +/- 2,6	ns
B vivos	14,1 +/- 1,7	ns
B fallecidos	7,2 +/- 1,8	$p<0,05$
C vivos	14,8 +/- 2,5	ns
C fallecidos	7,1 +/- 0,9	$p<0,05$
D fallecidos	4,1 +/- 1,3	$p<0,005$
Control	14 +/- 3,1	

Discusión

El factor pronóstico principal actualmente lo constituye, todavía, la clasificación histopatológica de DUKES, sin que las modificaciones posteriores de la misma por KIRLIN y Cols. (4) ó ASTLER y Cols. (5) hayan representado progresos reales, tal y como demostraron FISHER y Cols.(6). Otras clasificaciones clínico-patológicas como las establecidas por la American Joint Comitee on Cáncer (7) ó la australiana (8) resultan complejas ó poco clarificadoras, tal como sucede con la clasificación española (9).

Ebakuntzaren aurreko larruzaleko erreaktibotasunaren aldaketen azterketa $-aipatu$ berri dugun bezala lortutako zenbakizko balio batek eta estadio histopatologikoe (horien berri jakin ondoren) adierazia $-$ pertsona osasuntsuko kontrol-taldeko laginaren balioekin alderatu ondoren, ez da ageri alde nabarmenik A estadiorako, nabarmena da $-p<0,01-$ B-rako eta C-rako $-p<0,05-$ eta oso nabarmena $-p<0,005-$ D estadiorako. Horrek guztiak zelulen erantzun immunearen jaitziera orokorra (metodo honek zehaztuta) adierazten du, antza. Zenbat eta aurrerago egina tumorea, orduan eta nabarmenagoa jaitziera. Hainbat faktoreen $-nutrizonalak$ zein orokorrak $-$ bat-egitearen ondorio izan daiteke hori, baina agerikoa da zuzeneko lotura dutela tratatutako tumorearen estadio histopatologikoarekin.

Halaber, erreaktibotasunaren aipatu aldaketak (zenbakizko balioan adieraziak) konparatuz gero, ebakuntzaren ondorengo denboraldian -48 ordu $-$ gutxitu egiten direla ikusten da, ebakuntzaren aurrekoekin alderatuta, eta bere mailara itzultzen direla handik 30 egunera egindako determinazioetan, D estadiotan izan ezik (hipoergia agertzen da hasieran, eta ebakuntzaren ondorengo denboraldian gaintitu egiten da partzialki) (IV. TAULA). Azken pronostikoari $-biziraupenari-$ dagokionez ez du eragin aipagarriak hipoergiak.

Kontuan hartuz bizirik diren gaixoak eta hamar urteren buruan hildakoak eta horien estadio histopatologikoa $-Dukes-$, eta bakoitzaren ebakuntza aurreko balioak kontrol-taldearenekin konparatuz, diferentzia nabarmenak ageri dira B estadiotan (hildakoak) $-p<0,05-$ eta C estadiotan (hildakoak) $-p<0,01-$ (V. TAULA).

IV. TAULA
Larruzaleko erreaktibotasunaren bilakaera estadioka

ESTADIO	PRE-OP	POST-OP 48 H	POST-OP 30 D
A	12,4 +/- 3,1	4 +/- 0,6	8,2 +/- 1,2
B	6,9 +/- 1,8	6 +/- 1,1	7,5 +/- 2,5
C	9,6 +/- 2,1	8,2 +/- 1,3	7,9 +/- 1,1
D	1 +/- 0,4	1,1 +/- 0,6	4,1 +/- 1,2

V. TAULA
Ebakuntza aurreko balioen konparaketa kontrol-taldearekin, multzo-histopatologikoen eta bakoitzaren biziraupenaren arabera

10 URTE ETORKIZUNA BEGIRA	LARRUAZALEKO ERREAKTIBOTASUNA	
A Bizirik	10,9 +/- 2,6	eb
B Bizirik	14,1 +/- 1,7	eb
B Hildakoak	7,2 +/- 1,8	$p<0,05$
C Bizirik	14,8 +/- 2,5	eb
C Hildakoak	7,1 +/- 0,9	$p<0,05$
D Hildakoak	4,1 +/- 1,3	$p<0,005$
Kontrola	14 +/- 3,1	

Eztabaida

Dukesen sailkapen histopatologikoa (3) da, oraindik ere, pronostikorako faktore nagusia, eta ez dute aurrerakuntza apartekorik ekarri gerora egindako aldaketek, KIRLINek (4) edo ASTLERek (5) eta horien laguntzaileek egindakoek, alegia, FISHERek eta haren laguntzaileek (6) frogatu zutenek. Beste sailkapen kliniko-patologiko batzuk $-$ American Joint Comitee on Cancer (7) erakundeak finkatuak edo Australiakoak (8) $-$ konplexuak dira edo ez dute apenas ezer argitzen. Horixe bera gertatzen zaio Espainiako sailkapenari ere (9).

JASS y Cols. (10) con el empleo de análisis multivariante desarrollaron un sistema basado en el estadio tumoral y variables patológicas relacionadas con el grado histológico. La teórica superioridad de este sistema tras análisis de regresión de Cox estableció que solo tres variables mantenían su importancia pronóstica, y tras corrección del estadio tumoral solamente el grado de infiltración linfocitaria tenía una importancia significativa en la supervivencia. No obstante, “el grado de infiltración linfocitaria” permanece como un dato visual y de cuantificación sobre criterio del observador, sometido a la variabilidad impuesta por el patólogo que lo realiza.

Los métodos de cuantificación de ADN nuclear y de la ploidía (11-16) han ofrecido resultados variables no solamente en el cáncer colorrectal sino también en otras neoplasias.

El estudio de otras variables implicadas en el pronóstico final tales como la edad (17), el grado de invasión vascular y neural (18), la afectación ganglionar, el índice de diferenciación celular (19), los antígenos de histocompatibilidad (20), embrionarios (21) y tumorales (22-24), han ofrecido resultados no concluyentes en ocasiones o contradictorios en otras.

La supervivencia con relación a la respuesta inmune y su significación pronóstica en el cáncer colorrectal es objeto de estudio continuado. Las modificaciones de la reacción inmune ante la neoplasia continúa siendo objeto de análisis constante (25-28).

Recientes estudios aportan nuevos datos sobre la repercusión de la linfadenectomía quirúrgica (28) en el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal en estadios B y C y el significado pronóstico de las micrometástasis en estadios A (29) y B. De ahí el interés en la utilización de la inmunoterapia específica con resultados variables, pero mayormente positivos en cuanto a la mejoría de los pacientes (26,27,30,31,32).

Asimismo se ha discutido la importancia y la asociación de fenómenos inflamatorios mediados por macrófagos junto con la infiltración linfocitaria como factor pronóstico (33,34).

Se continúan estudiando los mecanismos de actuación linfocitaria, activación de los mismos, efecto citotóxico y mecanismos moleculares implicados (35). Linfocitos activados eliminan células neoplásicas “in vitro” (36) Se ha demostrado la inhibición de la actividad citotóxica de los linfocitos en el cáncer colorrectal humano (37).

La supervivencia en el cáncer colorrectal ha mejorado discretamente en las últimas décadas, aunque no de manera importante si se compara con series anteriores. De ello se ha derivado el interés en poder contar con un procedimiento pronóstico de supervivencia. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio prospectivo parece ser que el grado de reactividad cutánea a un conjunto de antígenos estimulantes de la inmunidad de mediación celular puede orientar de forma global sobre las mayores ó menores posibilidades de supervivencia, que en nuestros pacientes es similar a otras series recientemente publicadas (38-41).

Las determinaciones de inmunoglobulinas no han mostrado diferencias significativas considerando los valores pre y postoperatorios, salvo en lo referente a la IgG, lo que concuerda con observaciones anteriores y se encuadran dentro de las modificaciones ya conocidas en el paciente quirúrgico en cuanto a cambios del estado inmunitario propiciados por la propia intervención quirúrgica (42,43). Los resultados actuales son superponibles a los ya publicados por nosotros con anterioridad.

La reactividad cutánea, considerando grupos histopatológicos de Dukes de forma aislada y sus variaciones operatorias, demuestra una reacción hipoérgica en el período postoperatorio inmediato, como ya es bien conocido dentro de éste tipo de cambios producidos por la cirugía (44,45) y que se recupera al mes de la intervención. Dichas variaciones concuerdan asimismo con resultados

JASSek eta haren laguntzaileek (10) tumoreen estadioan eta maila histologikoarekin lotutako aldagai patologikoetan oinarritutako sistema garatu zuten, aldagai anitzeko azterketaren bidez. Sistema horren ustezko nagusitasun teorikoak Cox-en erregresio-azterketaren ondoren finkatu zuenez, hiru aldagaik bakarrik eusten zioten pronostikorako garrantziari, eta tumore-estadioaren zuzenketa egin ondoren linfozitoen infiltrazioak bakarrik zeukan garrantzi nabarmenik biziraupenean. Nolanahi dela ere, begiralearen arabera ikuste- eta kuantifikazio-datua da ‘linfozitoen infiltrazio-mailarena’, behaketa egiten duen patologoak ezarritako aldagarritasunaren mendekoa.

Emaitza aldakorak ekarri dituzte ADN nuklearraren eta ploidia (11-16) kuantifikazio-metodoek ondeste-koloneko minbiziaz ez ezik beste neoplasia batzuei ere dagokienez.

Azken pronostikoarekin lotura duten beste aldagai batzuen azterketek –adina (17), inbasio baskularraren eta neuralaren maila (18), gongoilen aurkako erasana, zelulen bereizte-maila (19), histobateragarritasunaren antigenoak (20), enbrionarioak (21) eta tumorenak (22), (23), (24)– ez dute –batzuetan– emaitza argigarriak ekarri, edo –besteetan– kontraesankorrak izan dira.

Etengabeko aztergai da erantzun immunearekiko biziraupena eta horrek ondeste-koloneko minbiziazaren pronostikoan duen eragina; etengabeko aztergai dira, halaber, erantzun immunearen aldaketak neoplasiarekiko (25-28).

Berrikitan egindako zenbait azterketak datu berriak ekarri ditu ondeste-koloneko minbiziaz B eta C estadioetan duten gaixoen pronostikoan linfadenektomia kirurgikoak dituen ondorioez (28) eta (29) A zein B estadioetako mikrometastasiaren pronostikoan duten garrantziaz.

Hortik sortu da inmunoterapia espezifiko erabiltzeko joera gero eta hedatuagoa. Esan dezagun denetarik emaitzak ekarri dituela, baina positiboak izan direla gehienbat, gaixoen hobekuntzari dagokionez (26, 27, 30, 31, 32).

Eztabaidagai izan da, bestalde, makrofagoak tarteko direla sortutako hanturen garrantzia eta horien bat-egitea, baita linfozitoen infiltrazioa pronostikorako faktore gisara ere (33, 34).

Linfotoen jardute-sistemak, horien aktibazioak, eragin zitotoxi-koak eta horretan diharduten molekula-mekanismoak ere (35) aztergai izaten jarraitzen dute. Linfozito aktibatuek –‘in vitro’– zelula neoplásikoak (36) ezabatu egiten dituzte. Frogatu egin da linfotoen jarduera zitotoxi-ko inhibititu edo eragotzi egiten dutela gizakien ondeste-koloneko minbiziaz (37).

Handitu egin da pixka bat ondeste-koloneko minbiziaz dutenen biziraupen-tasa azken hamarkadetan; ez askorik, ordea, aurreko serieekin alderatuz gero. Horrexek eragin du, hain justu, biziraupenaren pronostikorako prozeduraren bat eskuratzeko ahalegina. Etorkizunari begira eginiko azterketa honen emaitzek adierazten dutenez, badirudi zelulen bitarteko immunitatea eragiten duten hainbat antigenorekiko larruazal-erreaktibotasunaren mailak baduela eraginik –oro har– biziraupen-aukera handiago ala txikiagoan. Gure gaixoen biziraupen-tasa orain gutxi argitaratutako beste ikerketa batzuetakoen antzekoa da (38-41).

Immunoglobulinen determinazioek ez dute diferentzia nabarmenik adierazi –IgG-ari dagokionez izan ezik– ebakuntza aurreko eta ondorengo balioak kontuan harturik. Bat dator emaitza hori lehendik egindako zenbait azterketarekin eta ebakuntza kirurgikoak berak gaixoaren egoera inmunitarioan eragindako aldaketetan (lehendik ere ezagunak) sartzen da (42), (43). Lehendik argitaratu ditugun beste zenbait emaitzarekin parekatzeko modukoak dira honako hauek.

Larruazaleko erreaktibotasunak –Dukesen multzo histopatologikoak eta horien aldagai operatorioak banaka harturik– erreakzio hipoérgiko adierazten du ebakuntza ondorengo berehalako aldirian, kirurgia-alorrean sobera jakina denez (44), (45). Ebakuntza egin eta handik hilabetera leheneratzen da egoera. Bat datoz

de trabajos anteriores en el mismo sentido, sin que sean objeto fundamental del estudio del presente trabajo (45,46).

Cuando comparamos los resultados de cada grupo con los de un grupo control de personas sanas, se aprecian diferencias significativas en el grado de reactividad, tanto mayores cuando más avanzado es el estadio histopatológico del tumor, en sentido de descenso del índice numérico de reactividad. Esta comparación de los valores preoperatorios, sin las variaciones derivadas del acto quirúrgico y considerando cada grupo tumoral, una vez conocido, así como su significación puede ser resultado no exclusivamente consecuencia de la progresión tumoral, sino de un conjunto de variables tal como el estado nutricional, la situación general e inmune del paciente o procesos intercurrentes, bien debidos a la propia enfermedad ó relacionados con ella. A pesar de ello, consideramos que ésta determinación va a registrar de forma global el resultado final de estas interacciones y en suma su repercusión en la supervivencia final. Como se ha señalado, JASS y Cols. (10) demostraron que el grado de infiltración linfocitaria tumoral es la única variable independiente que influye directamente en la supervivencia, aparte del estadio de Dukes, y que la valoración de la misma viene a estar determinada por el observador, por lo que se encuentra sujeta a variaciones individuales y temporales. Por ello es importante poder disponer de un factor numérico que exprese la misma, bien de forma directa, que no es el objeto del trabajo, ó de forma indirecta, como lo hemos realizado. De aquí que el valor de la infiltración cutánea –linfocitaria– pueda constituir un dato pronóstico a ser tenido en cuenta.

La actividad linfocitaria y de sus subpoblaciones va a estar a su vez influenciado por una serie de factores nutricionales (47-49), infecciosa (50-52), operatorios (53-56) y enfermedades asociadas (57-60) siendo la realización de pruebas cutáneas de sensibilidad retardada una manera fácil y asequible de determinarla. Esta respuesta no es homogénea. Se han descrito diferencias poblacionales por factores puramente geográficos, sociales y alimentarios. De aquí la importancia de contar con un grupo control en el medio en el que se vaya valorar este parámetro. La repercusión clínica y social de poder disponer de un método sencillo, que considere los factores de importancia pronóstica conocidos hasta la actualidad: –estadio patológico e infiltración linfocitaria– son los que nos han orientado en la realización de éste trabajo.

Las posibilidades de poder orientar a los pacientes en los estadios difíciles en cuanto a pronóstico, del cáncer colorrectal en estadio B y sobre todo C, por medio de un procedimiento sencillo, como el realizado, parecen aumentar al observar que, considerando globalmente los resultados, las posibilidades de supervivencia a los 10 años es tanto mayor cuanto mayor sea la respuesta cutánea, como se comprueba al considerar sus resultados preoperatorios tal y como observamos anteriormente y ello parece confirmarse en el seguimiento de la serie a 10 años. No es posible “cuantificar” el nivel de beneficio pronóstico, pero sí lo es el concluir que a mayor reactividad cutánea preoperatoria, existen mayores posibilidades de supervivencia a 10 años dentro del mismo estadio histopatológico.

Tal como ya observamos con los resultados del seguimiento de la serie a 5 años podemos afirmar que la reactividad cutánea de mediación inmunocelular puede constituir un valor orientativo en cuanto a la supervivencia a largo plazo en el cáncer colorrectal en estadio A y B y, fundamentalmente en el estadio C de Dukes y que el diseño de ensayos clínicos de tratamiento inmunoterápico en pacientes con cáncer colorrectal está justificado al existir evidencia científica suficiente en la mejoría de la supervivencia.

aldagai horiek ildo berean egindako beste zenbait lanen emaitze-kin ere, honako azterketa honetan funtsezko ikergai izan ez diren arren (45), (46).

Talde bakoitzeko emaitzak pertsona osasuntsuko kontrol-talde batekoekin konparatuz gero, alde handiak nabarmentzen dira erre-aktibotasun-mailan –zenbat eta aurreratuago tumorearen estadio histopatologikoa, orduan eta handiagoak–, erreaktibotasunaren zenbakizko indizean goitik behera betiere. Ebakuntzaren aurreko balioen konparatze horrek eta bere esanahiak –jarduera kirurgi-koak eragindako aldagaiak alde batera utzirik eta tumore-multzo bakoitza kontuan harturik– ez dauka zertan izanik tumorearen progresioaren ondorio hutsa, baizik eta hainbat aldagairen emaitza: nutrizio-egoerarena, gaixoaren egoera orokorrarena eta immunea-rena edo gaixotasunak berak eragindako edo horri loturiko prozesu interkurrenteena. Hala eta guztiz ere, uste dugu elkarreragin horien azken emaitza eta, finean, biziraupenean daukan eragina erregistratu egiten duela, oro har, determinazio horrek. Lehentxeago azaldu dugunez, JASSek eta bere laguntzaileek (10) frogatu egin zuten tumoreen linfozitoen infiltrazio-maila dela (Dukesen estadioaz gain) biziraupenean zuzeneko eragina duen aldagai independente bakarra eta horren balorazioa behatzailearen arabera egoten dela (horregatik dago, hain zuzen ere, jendeak eta denborak eragin diezazkioketen aldaketen mende). Horregatik da garrantzizkoa hura adierazteko zenbakizko faktoreen bat izatea, bai zuzeneko (ez zen hori gure lanaren xedea), bai zeharkakoa (horixe da egin duguna). Hori dela-eta bilaka daiteke larruazaleko infiltrazioa (linfozitariora) pronostikoetarako kontuan izan beharreko datu.

Linfozitoen eta horien azpipopulazioen jardueran, bestalde, hainbat faktorek dute eragina: nutrizionalek (47, 48, 49), infekziosok (50, 51, 52), ebakuntzaren ingurukoek (53, 54, 55, 56) eta gaitzari lotutako gaixotasunek (57, 58, 59, 60). Sentikortasun atzertuko larruazaleko probak egitea hori zehaztatzeko modu erraz eta merkea da. Erantzun hori ez da homogénea izaten. Faktore geografiko, sozial edo elikadurazkoek eragindako populazio-diferentziak antzeman izan dira. Horra hor zergatik den garrantzizkoa kontrol-talderen bat edukitzea parametro hori baloratu behar den ingurunean. Izan ere, eragin kliniko eta sozial handia du metodo merkea edukitzeak, pronostikorako garrantzia duten honako faktoreok (orain arte antzeman direnak) kontuan hartzen dituen: estadio patologikoa eta linfozitoen infiltrazioa, ikerlan honetan gidari izan ditugunak, alegia.

Pronostikoari dagokionez estadio zailtako (B eta, batez ere, C estadioa) ondeste-koloneko minbizia duten gaixok prozedura errazaz (hementxe aurkeztu dugun honetaz, adibidez) orientatzeko aukerak gehitu egiten dira, antza. Izan ere, zenbat eta handiagoa izan larruazalaren erantzuna, orduan eta handiagoa da bizirauteko aukera hamar urte igaro ondoren. Hala adierazten dute ebakuntza aurreko emaitzek, lehentxeago genioenez, eta hala berresten du hamar urteren buruan serieari egindako jarraipenak. Ez dago ‘zenbatzerik’ pronostiko-onuraren maila; bai, ordea, honakoa ondorioztatzea: zenbat eta handiagoa larruazaleko erreaktibotasuna ebakuntzaren aurretik, orduan eta handiagoa hamar urteren buruan bizirauteko aukera, estadio histopatologiko berean betiere.

Bost urteren buruan serieari egindako jarraipenaren emaitzek ere adierazten zigtenez, larruazaleko erreaktibotasun immunozelularra balio orientagarria izan daiteke epe luzerako biziraupenari dagokionez A eta B eta, batez ere, Dukesen C estadioko ondeste-koloneko minbizian. Bestalde, honakoa ere adierazten digute: ondeste-koloneko minbizia duten gaixoen tratamendu immunoterapikozko saiakuntza klinikoak egiteak badu zentzurik, biziraupenaren hobekuntzaz nahikoa oinarri zientifiko bai baitago.

Referencias bibliográficas / Ohar bibliografikoak

- O'Brien MJ. Cancer of the colon and rectum: current concepts of aetiology and pathogenesis. *Br J Med Sci* 1988. 157; 5-15.
- Echenique Elizondo M, Amondarain L, Liron De Robles C. El valor pronóstico de la reactividad cutánea retardada en la supervivencia a 5 años en el cáncer colorrectal: *Rev Esp Enf Digest* 1995. 87; 843-848.
- Dukes CE. The classification on cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932. 35; 323-329.
- Kirklin JW, Dockerty MB y Waugh JM. The role of peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstet* 1949, 88; 326-330.
- Astler VB y Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139; 846-857.
- Fisher ER, Robinsky B, Sass R, Fisher B. Relative prognostic value of the Dukes and the Jass system in rectal cancer: Finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects. *Dis Col Rectum* 1989. 32; 944-949.
- American Joint Comitee On Cancer. Manual for staging cancer. JB Lippincott Ed. Philadelphia. 1983.
- Pheils MT, Barnett JE, Newland R, Mc Pherson J. Colorectal carcinoma: A prospective clinico-pathological study. *J Pathol Bacteriol* 1976. 1; 17-21.
- Terrazas J, Val-Bernell J y Buelta L. *Surg Gynecol Obstet* 1987, 165; 255-259.
- Jass JR, Atkin WS, Cruzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986. 10; 437-459.
- Díaz Aguirreogitia FJ, García-Alonso I, Iturburu I, Portugal Porras V, Alonso Varona A, Echeverría García-Sanfruchoso A et al. Valor pronóstico del ADN nuclear en 106 tumores colorrectales medido por microespectrofotometría. *Rev Esp Enf Digest* 1993. 83; 421-428.
- Armitage NCM, Ballantyne KC, Sheffield JP, Clarke P, Evans DF, Hardcastle JD. A prospective evaluation of the effect of tumor-cell DNA content on recurrence in colorectal cancer. *Cancer* 1991. 67; 2599-2604.
- Hiddeman W, Von Basewitz DB, Kleinemeier HJ et al. DNA steam-line heterogeneity in colorectal cancer. *Cancer* 1986. 58; 258-263.
- Gómez-Alonso A, García J y Orfao De Matos A. El análisis de ADN mediante citometría de flujo en patología colorrectal maligna. *Cir Esp* 1991. 50; 132-136.
- Böttger TC, Gabbert HE, Stöckle M, Welleck S, Hils R, Heintz A et al. DNA image cytometry: A prognostic tool in rectal cancer. *Dis Col Rectum* 1992. 35; 436-443.
- Temple WJ, Sugarbaker EV, Thornwaite JT, Hensley GT, Ketcham AS. Correlation of cell-cycle analysis with Duke's staging in colon cancer patients. *J Surg Res* 1980. 28; 314-318.
- Kashtan H, Papa MZ y Stern LS. Is age an independent variable in the morbidity and mortality of patients with colorectal cancer? A prospective clinico-pathological study. *Can J Surg* 1991. 34; 374-376.
- Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RD, Sheinbaum S, Ari GB. Vascular and neural invasion in colorectal cancer: incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988. 61; 1018-1023.
- Rankin FW y Broders AC. Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1928. 46; 660-667.
- Van Den Ingh HF, Ruiters DJ, Griffioen G, Van Muijen S, Ferrone S. HLA antigens in colorectal tumors: low expression of HLA class I antigens in mucinous colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 1987. 55; 125-130.
- Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM et al. Results of a 400 patients carcinoembryonic antigen second look colorectal cancer study. *Cancer* 1985. 55; 1284-1290.
- Aviram R, Deutch A, Patya M et al. Biochemical tissue markers of human colorectal carcinoma. *Dis Col Rectum*. 1988. 3; 176-180.
- Moore M, Jones DJ, Scholfield PF, Harnden DO. Current status of tumor markers in large bowel cancer. *World J Surg* 1989. 13; 52-59.
- Chazelet C, Baumel H, Deixonne B, Daires JM, Saissi G. Prognostic factors of surgically-treated cancers of the right colon. Multifactorial analysis of 50 curative excisions. *J Chir (Paris)* 1989. 126; 81-84.
- Vose BM, Gallagher P, Moore M, Schofield PF. Specific and non-specific lymphocyte cytotoxicity in colon carcinoma. *Br J Cancer* 1981. 44; 846-855.
- Triozzi PL, Kim JA, Aldrich W, Young DC, Sampsel JW, Martin EW Jr. Localization of tumor reactive lymph node lymphocytes in vivo using radio-labeled monoclonal antibodies. *Cancer* 1994. 73; 560-589.
- House AK, Watt AG. Survival and immune response in patients with carcinoma of the colorectum. *Gut* 1979. 20; 868-874.
- Barbera Guillem E, Arnold MW, Nelson MB, Martin EW Jr. First result for resetting the antitumor immune response by immune corrective surgery in colon cancer. *Am J Surg* 1998. 176; 339-343.
- Nieroda CA, Arnold MW, Barbera-Guillem E, Martin EW. Lymphadenectomy in colorectal carcinoma. *Chirurg* 1998. 69; 717-724.
- Vermorken JB, Laesen AM, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S et al. Active specific immunotherapy for stage I and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999. 353; 345-350.
- Kahan BD, Pellis NR, Rutzky LP, Wiseman F, Tom BH. Active specific immunotherapy potential for treatment of large bowel cancer. *Cancer* 1977. 40; 2740-2746.
- Patel BT, Lutz MB, Schlag P, Schirmacher V. An analysis of autologous T-cell anti-tumor responses in colon-carcinoma patients following active specific immunization. *Int J Cancer* 1992. 51; 878-885.
- Maric M, Liu Y. Cytotoxic T lymphocyte responses to a macrophage inflammatory protein 1-alpha-expressing tumor: linkage between inflammatory and specific immunity. *Cancer Res*. 1999. 5; 5549-5553.
- Ohtani H, Naito Y, Saito N, Nagura H. Expression of costimulatory molecules B7-1 and B7-2 by macrophages along invasive margin of colon cancer: a possible antitumor immunity. *Lab Invest* 1997. 77; 231-241.
- Staren ED, Economou SG, Harris JE, Braun DP. Lymphokine-activated killer cell induction in tumor-infiltrating leukocytes from colon cancer patients. *Cancer* 1989. 64; 2238-2244.
- Jacob L, Somasundaram R, Smith W, Monos D, Basak S, Marincola F et al. Cytotoxic T-cell clone against rectal cell carcinoma induced by stimulation of a patient's peripheral blood mononuclear cells with autologous cultured tumor cells. *Int J Cancer* 1997. 71; 325-332.
- Nind AP, Mathews N, Phil AeA, Rolland JM, Nairn RC. Analysis of inhibition of lymphocyte cytotoxicity in human colon carcinoma. *Br J Cancer* 1975. 31; 6220-629.
- Dukes CE y Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958. 12; 309-320.
- Enker WE, Heilweil HL, Hertz RE et al. En bloc pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg* 1986. 203; 426-433.
- Michelassi F, Block GE, Vannucci L, Montag A, Chappell R. A 5 to 21 years follow-up and analysis of 250 patients with rectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1988. 206; 379-389.
- Calvo Sancho JJ, Lamata FA, García Gil FA, Lagos Lizan J, Cerda R, Ortiz Solórzano J, González González M. Cirugía del cáncer de recto. Aspectos terapéuticos y de supervivencia. Análisis retrospectivo de dos décadas. *Cir Esp* 1993. 54; 423-429.
- Celaya Pérez S. Estudio de la relación entre presuntas variables antropométricas y bioquímicas de la nutrición y la respuesta inmune en el enfermo quirúrgico. *Doktoro-tesia*. Zaragoza. 1983.
- Jaurrieta E, Sitges Serra A, Sánchez Ortega JM, Sitges Creus A. Desnutrición e inmunodepresión preoperatoria. Factores de riesgo en cirugía mayor. *Cir Esp* 1981. 35; 81-86.
- Aviron R, Rodez J. The delayed hypersensitivity response as a prediction of outcome of surgical operation. Dogma disputed. *Br J Surg* 1980. 67; 368-370.
- Cainzos M, Fernández Seara J, Potel JL. Pruebas de hipersensibilidad retardada en pacientes quirúrgicos y complicaciones sépticas postoperatorias. *Cir Esp* 1984. 38; 48-52.
- Riboli EB, Terrizzi A, Arnulfo G et al. Immunosuppressive effect of surgery evaluated by the Multitest cell mediated immunity system. *Can J Surg* 1984. 27. 19-25.
- Heys SD, Park KGM, Garlick PJ, Eremin O. Nutrición y enfermedad neoplásica maligna. Sus implicaciones en la práctica quirúrgica. *Br J Surg* 1992. 79; 614-623.
- Daly JM, Dudrick SJ y Copeland EM. Intravenous alimentation. Effect on delayed cutaneous sensitivity in cancer patients. *Ann Surg* 1980. 192; 587-593.
- Twoney P, Ziegler D y Dombeau J. Utility of skin testing in nutritional assessment. A critical review. *JPEN* 1982. 6; 50-58.
- Meakins JL, Piestch JB, Bubenic O et al. Delayed hypersensitivity: Indication of acquired failure of host defenses in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1977. 186; 241-244.
- Bjorkholm M, Holm G y Mellstedt H. No effect of delayed cutaneous hypersensitivity testing (Multitest) on blood lymphocyte count and function. *Acta Med Scand* 1983. 214; 399-403.
- McLean LD, Meakins JL, Taguchi K et al. Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg* 1975. 182; 207-217.
- Fernández Seara J, Cainzos M, Potel J, Puente Domínguez J.L. Estudio de los posibles factores asociados con el estado de anergia y anergia relativa en pacientes quirúrgicos. *Cir Esp* 1984. 38; 37-45.
- Cainzos M, Potel JY, Puente JL. Valoración del estado de anergia con el Multitest(r) en pacientes quirúrgicos. *Rev Quir Esp* 1988. 15; 12-18.
- Mc Lean LD, Meakins JL, Taguchi K et al. Delayed hypersensitivity response: Application in clinical surgery. *Surgery* 1977. 82; 349-355.
- García Sabrido JL, Medina MC y Quintans A. Perfil inmunológico en pacientes quirúrgicos. *Cir Esp*. 1983. 37; 353-355.
- Johnson WC, Ulrich F, Meguid MM et al. Role of delayed hypersensitivity in predicting postoperative morbidity and mortality. *Am J Surg* 1979. 137; 536-541.
- Christow NV, Meakins JL y McLean LD. The predicted role of delayed hypersensitivity in preoperative patients. *Surg Gynecol Obstet* 1981. 152; 297-301.
- Bolton DM, Mandel AM, Davidson JM et al. Celular immunity in cancer: Comparison of delayed hypersensitivity test in three common cancers. *Br Med J* 1975. 3; 18-29.
- Dominioli L, Dionigi R, Dionigi D, Nazari S, Fossati GS, Prati V, Tibaldeschi C, Pavasi F. Evaluation of possible causes of delayed hypersensitivity impairment in cancer patients. *JPEN* 1981. 5; 300-306.