

---

## Respuesta de fase de actividad en recidivas de carcinoma de colon *Activity phase response in relapses of carcinoma of the colon*

J.R. Vidán<sup>1</sup>, M.T. Fortún<sup>1</sup>, J. Amiguet<sup>2</sup>, M.J. Hernández<sup>3</sup>, I. Monreal<sup>4</sup>, F. Borda<sup>1</sup>

---

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente en la población mundial<sup>1</sup> y la segunda en Europa después del cáncer de pulmón<sup>2</sup>. En nuestro país la incidencia es de 16·3/100.000 habitantes<sup>3</sup>, correspondiendo a Navarra un 20·8/100.000 habitantes<sup>4</sup> por lo que se encuentra por encima de la media nacional.

Se trata de una neoplasia potencialmente curable en estadíos iniciales<sup>5</sup> y con una tasa de supervivencia global a los 5 años de finalizado el tratamiento de un 54%<sup>6</sup>.

Por todo ello consideramos el cáncer colorrectal como un importante problema de salud pública que debe ser objeto de investigación para intentar la búsqueda de nuevos parámetros de actividad tumoral maligna.

De los datos anteriormente aportados se deduce la frecuencia de recidivas, por lo que el objeto del presente trabajo se dirige a la detección precoz de la existen-

cia de células malignizadas en etapas post-tratamiento.

Para ello pueden utilizarse las cuantificaciones séricas de dos proteínas Reactantes de Fase de Actividad (APRPs), inhibidoras de proteinasas: la Alfa 1 proteinasa inhibidora (AAT)<sup>7</sup> y la Alfa 2 Macroglobulina (AMG)<sup>8</sup> junto a las cifras de actividades tipo Tripsina, Elastasa y Catepsina B, dada la importancia de los fermentos proteolíticos en la facilitación de la expansión tumoral<sup>9</sup>.

Asimismo serán objeto de estudio los Radicales libres del O<sub>2</sub> (RLO) en el mismo medio por las alteraciones demostradas en el manejo de Oxígeno en el tejido tumoral con la consiguiente degradación de la matriz extracelular<sup>10</sup>, junto a la determinación de Ceruloplasmina (Cp), APRPs de acción antioxidante<sup>11</sup>.

Paralelamente y por sus relaciones con el desarrollo del ciclo celular se cuantificarán los valores séricos de Cobre, Zinc y Hierro al haberse demostrado que ocurren

---

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 3): 147-150.

1. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra.
2. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico de Zaragoza.
3. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico de Zaragoza.
4. Laboratorio de Bioquímica. Clínica Universitaria de Navarra.

### Correspondencia:

José Ramón Vidán Cruz  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital de Navarra  
C/ Iruñlarrea 3  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 422114

alteraciones cuantitativas en los procesos neoplásicos<sup>12</sup>.

A título comparativo de los resultados obtenidos se cuantificarán en sangre los marcadores tumorales CEA y Cea 19-9, junto al recuento leucocitario, velocidad de sedimentación globular y proteinograma por ser parámetros de más común uso en la clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 33 enfermos diagnosticados de adenocarcinoma de colon en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital de Navarra.

Dividimos a los pacientes en dos grupos:

Grupo A: 17 pacientes, 15 varones y 2 mujeres, con edades comprendidas entre los 31 y 86 años, que fallecieron en el año posterior a la cirugía por recidiva local o por metástasis.

Grupo B: 16 pacientes, 8 varones y 8 mujeres, con edades comprendidas entre los 38 y 83 años, que sobreviven a los 2 años de la cirugía.

Grupo control: 18 individuos sanos, 60% varones y 40% mujeres del Banco de Sangre, con edades comprendidas entre los 20 y los 57 años, para obtener valores controles de las determinaciones realizadas.

Los sueros obtenidos se conservaron a -30° y se analizaron tras una única descongelación.

AAT, AMG y Cp se cuantificaron por inmunodifusión radial simple, la actividad tipo Tripsina usando como sustrato L-BAPNA a pH 8, la actividad tipo Catepsina B también con L-BAPNA a pH 6, la Colagenasa con colágeno marcado con tritio (New England Nuclear 549 Albany ST BOSTON MA 02118 USA), la Elastasa por enzimoinmunoensayo, RLO mediante la detección de Dienes Conjugados y los oligoelementos por espectrofotometría de absorción atómica (Pertun-Elmer 309 B). Para el resto de las determinaciones se utilizaron los métodos estándar de laboratorio.

Los cálculos estadísticos se hicieron mediante la aplicación del programa Sigma.

Realizamos el estudio de los parámetros descritos: grupo A: Controles evolutivos cada 3 meses desde el momento del diagnóstico hasta la defunción, y grupo B: Controles cada 6 meses.

## RESULTADOS

De los resultados obtenidos destacan para AAT un incremento de sus valores respecto a los controles antes del tratamiento, que en los pacientes supervivientes a los 24 meses desciende a valores normales, mientras que en los que se desarrollaron recidivas o metástasis a distancia se produce a partir del primer año un progresivo incremento.

Asimismo, la elastasa presenta un comportamiento similar, mientras la Cp y los Dienes Conjugados tienen cifras más elevadas en el seguimiento de los pacientes de mala evolución que en los supervivientes. Lo mismo ocurre con el cobre.

De los parámetros de mayor utilización en la clínica el CEA y Cea 19-9 se incrementan de forma significativa en los fallecidos pero esta elevación aparece fundamentalmente de forma tardía y la VS,  $\gamma$  globulina y  $\gamma$  2 globulina aumentan sus valores en los enfermos con recidivas o metástasis durante todo el periodo de estudio.

## DISCUSIÓN

El incremento de AAT como APRPs se deberá a la acción de citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF que actuarían sobre el hígado estimulando en el hepatocito a través de receptores especializados de membrana la síntesis de RNA m específicos para cada uno de los APRPs<sup>13</sup>. Estas citoquinas pueden proceder de macrófagos mononucleados activados en el área peritumoral<sup>14</sup>.

Más difícil resulta explicar el aumento de los valores de Elastasa que podría originarse en un incremento en su producción a nivel tumoral como se ha demostrado en los carcinomas malignos de mama<sup>15</sup> y leucemias<sup>16</sup>, bastando, según algunos autores, la existencia de una metaplasia tisular

para que se eleve esta actividad enzimática. Otro posible origen de este tipo de actividad podrían ser los PMN que rodean e invaden la zona peritumoral<sup>17</sup> que al ser activados liberarían este tipo de proteínas pudiendo alcanzar la circulación general.

En cualquier caso existe la opinión de que el pronóstico de un tumor maligno es mejor si tiene una intensa respuesta celular local<sup>18</sup>, por lo que se plantea una interesante discusión sobre el doble papel patogénico o defensivo de los fermentos proteolíticos según tengan por origen las células tumorales o las reactivas de respuesta del organismo.

Respecto al incremento de la Cp sérica creemos que puede tener relación con el de los RLO por la función antioxidante ya citada para este APRPs.

En relación a los RLO detectados mediante la cuantificación en el suero de los dienos conjugados su incremento podría tener origen en una disminución de las cifras de Superóxido dismutasa<sup>19</sup> o de Catalasa<sup>20</sup>, así como en lesiones de las crestas mitocondriales<sup>21</sup>, datos todos ellos descritos en los tumores malignos o también en la disminución del aporte de oxígeno que presentan los tejidos neoplásicos por una insuficiente angiogénesis<sup>22</sup>.

Todas estas consideraciones sugieren una facilitación del desarrollo del tumor por la acción lesiva sobre la matriz de los RLO y también como en el caso de los fermentos proteolíticos que el incremento en el suero de los dienos conjugados pudiera originarse en los polimorfonucleares pertenecientes a la reacción defensiva local como antes se indicó que pueden aumentar la producción del RLO mediante el llamado "Burst" respiratorio tras la acción de citoquinas como el TNF<sup>23</sup>. De nuevo aparecen como posible explicación de la misión de estos RLO una doble acción respecto al tumor según su origen.

Con respecto a los marcadores tumorales confirman tanto para el CEA como para el Cea 19-9 que su elevación significativa se produce generalmente en las fases avanzadas del tumor.

El incremento de la VS, & y &2 globulinas se explicaría por el paralelo aumento de los APRPs que emigran en dichas zonas o dan lugar a una disproteinemia.

Del presente trabajo se extraen las siguientes conclusiones en el momento del diagnóstico:

1. Existe un incremento de AAT inducido por citoquinas procedentes de los macrófagos mononucleares activados en el foco tumoral o por sustancias originadas en el tumor.

2. La actividad tipo elastasa eleva sus valores por acción de la propia tumoración, para facilitar su crecimiento, o como fenómeno reactivo que debe ser modulado.

3. El incremento activo de Cp confirma la presencia de RFA en el carcinoma de colon, con la misión de inhibir RLO de acción lesiva para los tejidos y mutagénica.

En la evolución:

1. ATT normaliza sus valores en el grupo superviviente y mantiene valores elevados en los fallecidos.

2. El incremento mantenido durante todo el estudio de Cp y dienos conjugados, en ambos grupos, sugiere la persistencia de actividad tumoral de difícil explicación.

3. Los antígenos oncofetales, CEA y Cea 19-9 se normalizan en los sujetos supervivientes y tienden a elevarse en la etapa final de los fallecidos, pero con mayor dispersión que la ATT.

Por todo lo cual creemos puede sugerirse que el estudio de alguno de estos parámetros fundamentalmente el de la ATT y la Elastasa en el suero pueden tener interés para la detención de recidivas o metástasis en pacientes intervenidos de cáncer de colon.

## BIBLIOGRAFÍA

1. PARKIN DM, STJARNSWARD N, MUIR CS. Estimates of the world-wide frequency of twelve major cancers. Bull WHO 1984; 62: 163-182.
2. BASSA A, GARAU Y, CABEZA E. Aspectos generales del cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol 1992;15: 2-6.

3. BOMBI JA. Polyps of the colon in Barcelona, Spain. An autopsy study. *Cancer* 1988; 61: 1472-1476.
4. Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1993.
5. MORENO SIERRA J, VINCENT E, GEA M, ORTEGA MD, BORQUE M, MADRIGAL J *et al*. Marcadores tumorales en metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 78: 139-144.
6. MARCUELLO E. El seguimiento postoperatorio de los pacientes con cáncer colorectal. *Gastroenterol Hepatol* 1992; 1: 66-76.
7. TRAVIS J, JOHNSON D. Human alfa 1 proteinase inhibitor. En: *Proteolytic Enzymes. Methods in Enzimology* 1981; 80:754-764.
8. BARRET AD. Alpha-2 Macroglobulin. En: *Methods in Enzimology* 1981;80: 737-754.
9. VAHERI A, VARTIO T, STENMAN S *et al*. Fihmeetin and Proteinases in tumor invasion. En: *Proteinases and Tumor Invasion*. Eds. P. Strauli, A.J. Bavsett, A. Beici Raven Press. New York 1980: 49-57.
10. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine. Some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys* 1982; 246: 301-314.
11. FRIEDEN E. Ceruloplasmin: A multifunctional cupro- protein of vertebrate plasma. En: *Inflammatory diseases and copper*. J.R.J. Sorensen. Humana Press. Clifton Neww York 1982: 159-169.
12. GUTTERIDGE JM. Iron and oxygen: a biologically damaging mixture. *Acta Pediatr Scand (Suppl)* 1989; 78-85.
13. BAUMAN H, WON WA, JARREIS GP. Human hepatocyte- Stimulating factor -III, and interleukin- 6 are structurally distinct but regulate the production of the same acute phase plasma proteins. *J Biol Chem* 1989; 264: 8046-8051.
14. HENEY D, BANKS RE, WICHEN JT. Cytokine measurements in disease. *Acute phase proteins* 1993: 603-620.
15. HORNEBECK W, BRECHEMIER D, BELLON G *et al*. Biological significance of elastase-like enzymes in arterioesclerosis and human breast cáncer. En: *Proteinases and tumor invasion*. P. Strauli, A.J. Barret, A. Baici. Raven Press, New York 1980: 117-141.
16. THORNEBOHM E, LOCKNERA D, CHRISTER P, EGBERG N. Elastase activity in leukemic cells. *Hemostasis* 1992; 22: 216-220.
17. IDOATE MA, PARDO FJ. Inmunología del cáncer. En: *Anatomía patológica general y especial de las neoplasias*. Edit. Científico Médica. Barcelona 1988. pp. 83-96.
18. PARDO MINDAN FJ. Tumores del aparato digestivo. En: *Anatomía patológica general y especial de las neoplasias*. Edit. Científico Médica. Barcelona 1988: 148-166.
19. MATSUNAGA T. Studies on lipid peroxide, superoxide dismutase and ceruloplasmin in blood of some animal disease models. *Tayama-Keu Yakuji Keukyusho Nempo* 1993; 20: 127-131.
20. MARKLUND GL. Ceruloplasmin extracellular, superoxide-dismutase and scavenging of superoxide anion radicals. *J Free Rad Biol Mol* 1986; 2: 255-260.
21. MODICA-NAPOLITANO JS, STIELE GD, CHEN LE. Aberrant mitochondria in two colon carcinoma cell lines. *Cáncer Res* 1989; 49: 3369-3373.
22. HART IR, SAINI A. Biology of tumor metastasis. *Lancet* 1992; 339: 1453-1461.
23. LARRICK JW, GRAHAM D, TOY K, LIN LS, SENYK G, FENDLY BM. Recombinant tumor necrosis factor causes activation of human granulocytes. *Blood* 1987; 69: 640-644.