

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

*TESIS DOCTORAL*

**"UTILIDAD DE LA DETERMINACION SERICA  
DE MARCADORES TUMORALES EN EL  
DIAGNOSTICO DEL CARCINOMA  
BRONCOGENICO.  
CALCULO DE LA PROBABILIDAD  
MEDIANTE REGRESION LOGISTICA."**

**Directores: Prof. J.L. Balibrea Cantero**

**Prof. A.J. Torres García**

**Autor: Ana María Gómez Martínez**

**MADRID 1993**

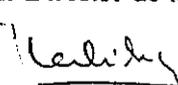
## INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

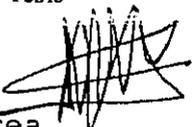
La Tesis Doctoral "Utilidad de la determinación sérica de marcadores tumorales en el diagnóstico del carcinoma broncogénico. Cálculo de la probabilidad mediante regresión logística", realizada por Dña. Ana M<sup>a</sup> Gómez - Martínez, es apta para ser presentada ante el Tribunal - calificador.

Madrid, 28 de Junio 1993

V.º B.º  
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

  
Fdo.: Prof. Balibrea

  
Fdo.: Prof. Torres

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)

Fdo.: \_\_\_\_\_  
(fecha y firma)

D.N.I.:

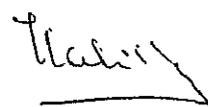
D.N.I.: 2011048 - 24836041

## INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

La Tesis Doctoral "Utilidad de la determinación sérica de marcadores tumorales en el diagnóstico del carcinoma broncogénico. Cálculo de la probabilidad mediante regresión logística", realizada por Dña. Ana M<sup>a</sup> Gómez Martínez, ha sido considerada por el Consejo del Departamento apta para ser presentada ante el Tribunal Calificador.

Fecha reunión  
Consejo Departamento  
30 de Junio de 1.993

El Director del Departamento

  
Fdo.: Prof. J.L. Balibrea

(fecha y firma)  
20 de Septiembre 1993

A MIS PADRES Y A EDUARDO

## AGRADECIMIENTO

Este trabajo de Tesis Doctoral no es el resultado del esfuerzo de una sólo persona, sino que la labor conjunta de un equipo multidisciplinario, ha permitido el desarrollo de un complejo proceso de selección de pacientes, recogida de muestras, procesamiento de las mismas y análisis de los resultados. Por todo ello he de destacar mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas:

Al Prof. J.L.Balibrea, bajo cuya tutela se ha desarrollado este trabajo, por su estímulo a todos los Residentes en complementar el trabajo asistencial durante este periodo formativo, con la labor investigadora .

Al Prof. A.J. Torres, tutor de los Residentes de Cirugía, por su ayuda y consejo.

Al Dr M. Díez, por su orientación en el análisis de los resultados y paciencia en la compleja elaboración de los mismos.

A la Dra M. Maestro, por su labor en la determinación analítica y por su contagioso entusiasmo en este campo prometedor de los Marcadores Tumoraes.

A la Dra M.D.Ortega, por el tiempo dedicado también a la determinación analítica. A sus colaboradores y ayudantes tanto en el Servicio de Laboratorio, como en el Servicio de Medicina

Nuclear.

Al Dr J.J. García Gómez por su inestimable consejo en el análisis estadístico de los resultados.

Al Dr Sanmartín sin cuya ayuda en el proceso de recogida de muestras no podría haber completado este trabajo.

A todos mis compañeros de formación por la ayuda que me han prestado generosamente en la recogida de muestras, especialmente al Dr Mugüerza, Dr Sánchez Pernaute y al Dr Hernando.

## INDICE

### INTRODUCCION

#### I. CANCER DE PULMON

I.1 DATOS EPIDEMIOLOGICOS.....	2
I.2 ETIOPATOGENIA.....	5
I.3 ANATOMIA PATOLOGICA.....	9
I.4 DIAGNOSTICO.....	18
.DIAGNOSTICO DE NATURALEZA.....	25
.DIAGNOSTICO DE EXTENSION.....	30
I.5 TRATAMIENTO	
.QUIRURGICO.....	39
.RADIOTERAPICO.....	43
.QUIMIOTERAPICO.....	46
I.6 SUPERVIVENCIA.....	49

#### II. MARCADORES TUMORALES

II.1 CONCEPTO.....	51
II.2 CLASIFICACION.....	54

III.DIAGNOSTICO PRECOZ.....	77
-----------------------------	----

## HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

I. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	82
II. OBJETIVOS.....	85

## PACIENTES Y METODOS

I. PACIENTES.....	88
II. METODOS	
II.1 METODO ANALITICO.....	91
II.2 METODO ESTADISTICO.....	100

## RESULTADOS

I. DESCRIPTIVA DE LOS GRUPOS.....	106
II. RESULTADOS DE LOS MARCADORES.....	115
III. ELECCION DE LA TECNICA.....	119
IV. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE MARCADORES..	120
V. MODELOS CON LOS MARCADORES SELECCIONADOS...	121
VI. DESCRIPTIVA DEL MODELO SELECCIONADO.....	123
VII. PROCEDIMIENTO DE REGRESION LOGISTICA.....	126
VIII.FORMULA PARA EL CALCULO DE LA PROBABILIDAD.	137
IX. TABLAS DE VALIDACION.....	139

DISCUSION

I. GENERALIDADES.....146

II. DIAGNOSTICO PRECOZ.....148

III.UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES.....152

IV. APLICACION DE LOS RESULTADOS.....170

CONCLUSIONES.....180

BIBLIOGRAFIA.....182

ANEXO 1

I. MODELOS INDIVIDUALIZADOS POR VARIABLE

II.MODELO FINAL

ANEXO 2

I. VALOR DE CADA VARIABLE EN LOS CASOS  
SELECCIONADOS

ANEXO 3

I. CALCULO DE LA PROBABILIDAD EN ALGUNOS CASOS DE  
LA SERIE

## ANEXO FINAL

### I. TABLAS DE VALIDACION

## **INTRODUCCION**

## I.-CANCER DE PULMON

### I.1 DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Hasta 1920 el carcinoma broncogénico era una neoplasia muy poco frecuente; actualmente es una de las causas más comunes de muerte en países industrializados (1) (225) siendo la causa principal de muerte por cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, después del de mama (302). En la actualidad se producen 125.000 fallecimientos por año en EEUU por cáncer de pulmón (104) que representan el 25% de todos las muertes producidas por cáncer y cerca del 5% de todos los fallecimientos en general. De acuerdo con la O.M.S. el cáncer de pulmón es la segunda neoplasia en cuanto a incidencia mundial, siendo la primera el cáncer de estómago y la tercera el de mama.

En cuanto a la edad ocurre con mayor frecuencia entre los 45-75 años, con un pico máximo entre los 60-70 años.

La relación hombre-mujer es de 3/1 , aunque estamos asistiendo en los últimos años a un progresivo aumento de la incidencia en el sexo femenino, más notable en aquellos núcleos desarrollados, donde el hábito de fumar fue adoptado más tempranamente por la mujer (1). Así en un reciente estudio llevado a cabo por la División del Control y Prevención del Cáncer en el Instituto Nacional del Cáncer

de Bethesda (EEUU) en 1991, se ha observado en las tres últimas décadas el riesgo de muerte por cáncer de pulmón se ha duplicado en el varón y se ha cuádruplicado en la mujer. En España, durante la última década, la tasa de cáncer de pulmón ha aumentado más en el sexo femenino, con un crecimiento relativo de 5.81%, comparado con un 3.43% en el sexo masculino (32) siendo esta diferencia significativa.

No se han descrito diferencias en el estadio T ó N, la edad de distribución o el tipo de cirugía al comparar ambos sexos (326) aunque sí existen diferencias en cuanto al tipo histológico, con un predominio en la mujer del adenocarcinoma. Sin embargo algunos autores como Lubin y Blot (191) estudiando una serie de pacientes no fumadores encuentran una incidencia de adenocarcinoma respecto a epidermoide significativamente elevada en la mujer.

Geográficamente también se establecen algunas diferencias: es más frecuente en ingleses que en habitantes de Canadá y E.E.U.U. ; Más en finlandeses que en noruegos y menos frecuente en japoneses. Se ha observado un aumento progresivo en esquimales según progresa en ellos el hábito de fumar (1).

Su pronóstico general es malo, con una supervivencia global del 10 al 13%, en relación con un índice de reseccabilidad inferior al 40% en el momento del diagnóstico.

Ya que hasta ahora la cirugía ha sido considerada el único tratamiento curativo, el diagnóstico precoz puede reducir la mortalidad al detectar el tumor en un estadio que permita la resección quirúrgica. En este sentido se han desarrollado diferentes programas de screening como el realizado a partir de 1971, llamado Early Lung Cancer Group en el que participaron tres instituciones: Mayo Clinic, Sloan-Kettering y Johns-Kopkins. Este programa de screening estaba basado en la realización periódica de radiografías de tórax y citología de esputo cada 4 meses ó anualmente, consiguiendo mejorar la supervivencia en un 20% fundamentalmente por la mayor incidencia de estadios I detectados y tratados quirúrgicamente.

## 1.2 ETIOPATOGENIA

El factor principal en la aparición del carcinoma broncogénico es la inhalación de contaminantes carcinogénicos , en especial humo de tabaco en huéspedes susceptibles.

El trabajo de John Hill aparecido en 1761 apuntando la posibilidad de que el cáncer de pulmón fuera debido al uso del tabaco, desencadenó un gran número de estudios experimentales en animales de laboratorio, y epidemiológicos en el hombre. Así se desarrollaron estudios que confirman la relación existente entre el consumo de tabaco y el desarrollo de cáncer broncogénico, y por otra parte aparecieron estudios en el sentido contrario (300).

Se ha visto que la incidencia de fumadores respecto a no fumadores es de 4 a 10 veces mayor, y aumenta de 15 a 30 en fumadores empedernidos, en relación directa con el número de cigarrillos consumidos y con la edad de inicio del hábito así como con la edad del fumador. También ha sido descrita una mayor incidencia en fumadores pasivos (306) (313), aunque sólo un 9 o 10% de los casos de cáncer de pulmón se presentan en no fumadores (313).

En el humo del tabaco se han detectado cerca de 4000 sustancias diferentes, en las que hay que diferenciar dos grupos:

- Productos sólidos del llamado condensado del humo
- Resto de los componentes del humo

Entre los productos del condensado del humo tienen una gran importancia los hidrocarburos aromáticos policíclicos como Benzopireno y Dibenzoantraceno que se originan por la combustión incompleta del tabaco. Otros elementos a tener en cuenta son: Metilbenzopireno, Dibenzoacridina, Dibenzocarbazol, Betanaftilamina, Benzofluranteno, Criseno y Benzofenantreno.

Los hechos que apoyan el papel carcinogénico del tabaco son:

-Pérdida de los cilios bronquiales e hiperplasia de la capa basal del epitelio; y el hallazgo de células atípicas en las secreciones histológicas del epitelio bronquial de fumadores y antiguos fumadores.

-Las lesiones cancerosas y precancerosas observadas en el epitelio bronquial del animal de experimentación al aplicarsele los productos del condensado del humo.

-La importante relación existente entre el hábito de fumar y ciertos tipos histológicos de carcinoma broncogénico (Epidermoide y de Celulas Pequeñas) que sólo representan el 1 % de los cánceres de pulmón en no fumadores.

Debido a que muchos no fumadores desarrollan cáncer de pulmón, hay que pensar en la existencia de otros factores que contribuyen al desarrollo de esta neoplasia. Puede haber una interacción sinérgica entre factores hereditarios y tabaquismo, aunque todavía no se ha explicado la naturaleza de esta influencia familiar.

Los progresivos cambios displásicos en el epitelio bronquial de fumadores crónicos han sido bien documentados por **Auerbach (17)**. Por otra parte **Kotin (174)** describe los cambios producidos por el tabaquismo como una progresión, desde un estadio hiperplásico inicial hacia metaplasia, posteriormente metaplasia con atípias y finalmente carcinoma "in situ" y carcinoma invasor.

Ademas del tabaquismo existen otros factores relacionados con el desarrollo de cáncer de pulmón. Se ha estimado que el 75-85% del cáncer humano, puede estar relacionado con la exposición a carcinógenos, tanto ambientales como formando parte de la polución atmosférica (339).

Algunos autores (327) han encontrado un aumento en la incidencia del carcinoma broncogénico en grupos familiares sin relación alguna con los factores antes mencionados, sugiriendo a partir de ello que la susceptibilidad para desarrollar este tipo de neoplasias fuera heredada. Parece tratarse del sistema enzimático **Arilhidrocarbono-Hidroxilasa (A.H.H.)**, ligado a la membrana celular y oxígeno dependiente, y que es el responsable de la transformación de determinados Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos débilmente carcinogénicos "per se" en formas metabólicas activas con participación en la carcinogénesis humana (169).

### I.3 ANATOMIA PATOLOGICA

Se han realizado numerosas clasificaciones histológicas del Cáncer de Pulmón, la primera de ellas se inició en 1958 y fué establecida por la Organización Mundial de la Salud (WHO) en 1967 (175). Posteriormente sufrió numerosas modificaciones (352) siendo la más aceptada la clasificación modificada de 1982 que identifica seis categorías de cáncer de pulmón (**Tabla 1**):

Los cuatro tipos principales: epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas constituyen el 90% de todos los tumores, y pertenecen a la categoría de carcinomas primarios epiteliales.

El cáncer de pulmón es un tumor notablemente heterogéneo que muestra diversas combinaciones de tipos histológicos y células en distinto estado de diferenciación. Incluso en una sola célula tumoral se pueden observar combinaciones de varias características de diferenciación, por ello es difícil apreciar esta heterogeneidad en muestras de biopsias y es necesario el procesamiento de múltiples muestras procedentes de la resección quirúrgica para llegar al diagnóstico definitivo según el tipo histológico predominante.

**TABLA 1****CLASIFICACION HISTOLOGICA (WHO)**

<b>TUMORES EPITELIALES</b>	<b>BENIGNOS</b>	Papilomas Adenomas
	<b>CARCINOMA IN SITU</b>	
	<b>MALIGNOS</b>	Epidermoide Células Pequeñas Adenocarcinoma Células Grandes Adenoescamoso Tumor Carcinoide
<b>TUMORES MESOTELIALES</b>	<b>MESOTELIOMA BENIGNO</b>	
	<b>MESOTELIOMA MALIGNO</b>	Epitelial Fibroso Bifásico
<b>MISCELANEA</b>	<b>BENIGNOS</b>	
	<b>MALIGNOS</b>	Carcinosarcoma Blastoma Pulmonar Melanoma Linfoma
<b>TUMORES SECUNDARIOS</b>		
<b>LESIONES TUMORLIKE</b>	Hamartoma Lesiones Linfpro. Benig. Tumourlet Pseudotumor Informat.	

Desde que los tratamientos quimioterápicos demostraron la relativa sensibilidad del carcinoma de células pequeñas y el análisis anatomopatológico evidenció su temprana diseminación metastásica, se ha desarrollado una tendencia clínica a considerar dos tipos diferentes de carcinoma broncogénico: de células pequeñas o microcítico por una parte, y por otra el de células no pequeñas. En nuestro caso, y siguiendo este criterio, nos vamos a centrar en el estudio de los tumores de origen epitelial que constituyen el 90% de los tumores primarios, como ya hemos comentado, agrupándolos en dos entidades: De células pequeñas (SCLC) y No de células pequeñas (NSCLC).

### **A).-SMALL CELL CARCINOMA (SCLC)**

Constituye aproximadamente el 20% de los cánceres de pulmón, distinguiendo dos tipos según la Microscopía Óptica:

#### **1.-OAT CELL**

Sus células tienen núcleo oval con cromatina dispersa y pueden presentar extensas áreas de necrosis. Con M.E.se pueden identificar en el citoplasma gránulos neurosecretorios .

## 2.-SMALL CELL

Suele ser de localización central, rodeando e infiltrando bronquios de gran calibre, extendiéndose hacia la submucosa. Su aspecto macroscópico es de masa blanca, con frecuentes áreas de hemorragia y necrosis, y consistencia blanda por la escasa reacción desmoplásica que provoca. Con M.O. se observan células pequeñas de 12 a 18 micras con citoplasma escaso y mal definido, y núcleo muy hipercromático sin nucleolos llamativos. Con M.E. hay escasez de organelas citoplasmáticas, observando uniones intercelulares y gránulos neuroendocrinos. En los últimos años el S.C.L.C. constituye una entidad clínica y patológica diferente caracterizada por una rápida diseminación y gran sensibilidad tanto a Radio como a Quimioterapia (146).

## **B).-NON SMALL CELL CARCINOMA (NSCLC)**

### **1.-CARCINOMA EPIDERMOIDE**

Constituye aproximadamente el 35% de los cánceres de pulmón (245). Desde el punto de vista macroscópico suele ser central, en relación con bronquios de gran calibre, de aspecto blanquecino o gris y generalmente duro por la gran reacción desmoplásica que provoca. Puede encontrarse cavitado, generalmente cuando es de gran tamaño, debido a necrosis central.

Su diagnóstico anatomopatológico requiere la evidencia de diferenciación escamosa, esto es, de estratificación y puentes intercelulares, con áreas de queratinización. Según la presencia más o menos abundante de estos factores se habla de carcinoma epidermoide bien, moderadamente o poco diferenciado (59).

En todos los casos para hablar de carcinoma epidermoide se han de evidenciar unos hechos aún en las formas más indiferenciadas :

- Presencia de tonofilamentos
- Desmosomas
- Espacios claros intercelulares
- Gránulos de queratohialina
- Zonas granulares electrodensas paramitocondriales

El carcinoma bien y moderadamente diferenciado presenta generalmente crecimiento exofítico intraluminal. Este crecimiento suele ser lento y las metástasis se encuentran en primer lugar en los ganglios linfáticos regionales, por tanto es el que más se beneficia del tratamiento quirúrgico en sus fases iniciales. El carcinoma epidermoide poco diferenciado tiene un crecimiento más rápido .

Existen variantes morfológicas del carcinoma epidermoide que pueden plantear la necesidad de un diagnóstico diferencial con otras entidades neoplásicas:

**-Carcinoma Epidermoide Fusocelular.-**Hay que diferenciarlo de los Sarcomas mediante Microscopía Electrónica (M.E.) ya que ésta variedad morfológica epidermoide puede presentar características intermedias mesenquimales (110).

**-Carcinoma Epidermoide Exofítico Endobronquial.-**Puede plantear duda diagnóstica con una tumoración benigna como el Papiloma (83).

**-Carcinoma Adenoescamoso.-**En esta variante morfológica se presentan características tanto de componente escamoso como de glandular, ambos con signos de malignidad (101).

## 2.-ADENOCARCINOMA

Es el tipo de cáncer de pulmón más frecuente en no fumadores (80) (163) y constituye entre el 20 al 35% de los cánceres de pulmón. Suele ser de localización periférica, pudiendo provocar retracción y engrosamiento pleural. Según su contenido en mucina la consistencia varía desde blanda hasta de aspecto mucoide. Puede presentar áreas de necrosis aunque la cavitación es rara (245).

Con M.O. se aprecian estructuras acinares o papilares. Con M.E. se pueden observar diferentes tipos celulares :

- Células caliciformes
- Células mucosas de glandula bronquial
- Células similares a neumocitos tipo II
- Células similares a la célula bronquiolar no ciliada
- Células claras

Para algunos autores existe relación entre las células observadas y la clasificación histológica (acinar, papilar, etc) (90) mientras que para otros es más importante clasificar los adenocarcinomas según su grado de diferenciación, de forma independiente del predominio celular (266).

### 3.-ADENOCARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR

Se considera un tipo especial de adenocarcinoma por sus especiales características:

Por una parte se ha relacionado con una posible etiología vírica y por otra presenta un tipo especial de crecimiento revistiendo el estroma de los espacios aéreos distales.

Representa aproximadamente el 2% de todas las neoplasias de pulmón y puede ser solitario, multinodular o difuso. La forma más frecuente es la solitaria o nodular (60%) que puede ser resecable quirúrgicamente. Las formas multinodular y difusa generalmente no son subsidiarias de cirugía y su pronóstico es más desfavorable.

Macroscópicamente no guardan relación con los bronquios y suelen ser blanquecinos con punteado negruzco (245).

Ultraestructuralmente presentan el mismo tipo de células que el resto de los adenocarcinomas (64).

#### **4.-CARCINOMA INDIFERENCIADO DE CELULAS GRANDES**

Constituye aproximadamente el 15% de las neoplasias malignas pulmonares (245). Es un tumor epitelial que no presenta al M.O. rasgos de diferenciación escamosa, glandular ni neuroendocrina.

Macroscópicamente se trata de masas blanco-grisáceas, de consistencia blanda, a veces necróticas pero raramente cavitadas. Puede ser de localización central o periférica y está constituido por células grandes, de citoplasma amplio, claro o granular. Podemos encontrar a veces células gigantes multinucleadas (variedad de células gigantes).

#### I.4 DIAGNOSTICO

El cáncer de pulmón se diagnostica habitualmente por aumento de sintomatología respiratoria o por hallazgo casual durante una exploración radiológica del paciente. Los síntomas o signos detectados en el momento del diagnóstico dependen de la localización y del tamaño del tumor primario, de la localización y del tamaño de las metástasis, del grado de invasión de estructuras y órganos vitales así como de la presencia de síndromes paraneoplásicos. Con la excepción de aquellos casos en los cuales el diagnóstico se produce de forma casual por la realización de una radiografía rutinaria o bien en el seno de un programa de screening dirigido a población de fumadores asintomática, la mayoría de los pacientes con carcinoma de pulmón se diagnostican con enfermedad sintomática. La presencia de estos síntomas se relaciona con diferencia significativa con la supervivencia (81). Aunque no hay síntomas patognomónicos de esta enfermedad, algunos se presentan con mayor frecuencia como la tos, disnea, dolor torácico o hemoptisis. Durante la evaluación diagnóstica de estos paciente con cáncer de pulmón hay que considerar una serie de factores que influyen en el procedimiento terapéutico indicado en cada caso (231):

-Factores que dependen del paciente :

- .Estado físico general
- .Presencia de enfermedades intercurrentes
- .Función cardio-pulmonar

-Factores Tumorales :

- .Tipo celular
- .Extensión Anatómica

Los factores que dependen del estado del paciente están relacionados con la operabilidad del mismo así como con la capacidad de hacer frente a otros tratamientos agresivos (Quimioterapia, Radioterapia). En la evaluación pretratamiento de estos pacientes es preciso incluir la determinación de la Capacidad Vital Forzada (FVC) y del Volumen Expiratorio Forzado en un segundo (FEV 1) con el fin de intentar predecir la función respiratoria postquirúrgica (264).

En cuanto a los factores tumorales ya hemos comentado previamente los tipos celulares de cáncer de pulmón. Vamos a desarrollar ahora las diferentes clasificaciones basadas en la extensión anatómica que se iniciaron en 1946 cuando *Denoix* introdujo el sistema T.N.M. que fue adoptado por la Union Internacional Contra el Cancer (UICC) y la American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)

en 1974 (67) (254). En el sistema T.N.M. la T. indica el grado de extensión del tumor primario que se establece en base al examen del paciente, Radiografía, Broncoscopia y Citología. La N representa la afectación ganglionar que se determina por métodos radiológicos y se confirma en su caso por cirugía ó mediastinoscopia. La M indica la presencia de metástasis (Tabla 2). La AJCC introdujo posteriormente una correlación entre el sistema TNM y la clasificación por estadios (Tabla 3). En general en Europa predomina la clasificación TNM y en EEUU la clasificación por estadios de la AJCC, aunque la equivalencia entre ellas hace que se puedan utilizar una u otra (192). De esta clasificación ha sido excluído el Carcinoma Oat-Cell ya que en este tipo de tumor no influye ni el tamaño ni la afectación adenopática regional para lograr un mejor pronóstico (61).

**TABLA 2****CATEGORIA T.N.M. (Nueva clasificación Internacional 1986)****T.-TUMOR PRIMARIO**

**Tx.-**Tumor probado por citología positiva en secreciones broncopulmonares, pero no visualizado mediante radiografía ni mediante broncoscopia. También cualquier tumor que no puede ser evaluado.

**To.-** No evidencia de tumor primario

**Tis.-**Carcinoma in situ

**T1.-** Tumor de diametro maximo 3 cms, rodeado de parénquima o pleura visceral, sin evidencia de invasión proximal a un bronquio lobar en broncoscopia

**T2.-** Tumor de diametro superior a 3 cms o de cualquier tamaño pero con invasión de pleura visceral o atelectasia o neumonitis asociada extendiendose hasta la región hilar. En la broncoscopia puede afectar hasta un bronquio lobar a más de 2 cms de la carina.

**T3.-** De cualquier tamaño, pero que se extiende a pared torácica, diafragma o pleura mediastínica o pericardio, pero sin invadir corazón, grandes vasos, traquea, esófago ni cuerpo vertebral. O un tumor en el bronquio principal a menos de 2 cms de carina sin invadirla.

**T4.-** De cualquier tamaño, con invasión del mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, esófago, cuerpo vertebral o carina, o se asocia a derrame pleural maligno.

## **N.-AFECTACION GANGLIONAR**

**No.-** No hay metástasis en adenopatías regionales.

**N1.-** Metástasis en adenopatías peribronquiales, o de la región hiliar homolateral, o ambas; incluyendo la extensión directa. Comprende las áreas:

Area 10-Traqueo y peribronquial (Hiliar)

Area 11-Intrapulmonar (Interlobar)

Area 12-Lobar

Area 13-Segmental

Area 14-Subsegmental

**N2.-** Metástasis en adenopatías mediastínicas homolaterales y subcarinales.

Comprende las áreas siguientes:

Area 1-Mediastínicas Superiores

Area 2-Paratraqueal Alta

Area 3-Pretraqueal

Area 4-Paratraqueal Baja-Traqueobronquial

Area 5-Aorto-Pulmonar-Subaortica

Area 6-Mediastínica Anterior-Paraaortica

Area 7-Subcarinal

Area 8-Paraesofágica

Area 9-Ligamento Pulmonar

**N3.-** Metástasis en adenopatías mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales o adenopatías de la región escalénica o supraclaviculares homo o contralaterales.

**M.-METASTASIS A DISTANCIA**

**M0.-**No hay metástasis a distancia.

**M1.-**Si hay metástasis a distancia.

**TABLA 3****ESTADIOS SEGUN LA NUEVA CLASIFICACION INTERNACIONAL (1986)**

ESTADIOS	T	N	M
CA.OCULTO	Tx	NO	M0
ESTADIO 0	T is		
ESTADIO I	T1 T2	NO NO	M0 M0
ESTADIO II	T1 T2	N1 N1	M0 M0
ESTADIO IIIa	T1 T2 T3 T3 T3	N2 N2 NO N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
ESTADIO IIIb	T* T4	N3 N*	M0 M0
ESTADIO IV	T*	N*	M1

(\* = Cualquier T ó N)

#### I.4 a.-DIAGNOSTICO DE NATURALEZA

##### **1.-RADIOGRAFIA DE TORAX**

Existen tres fundamentos en la evaluación diagnóstica del paciente con carcinoma broncogénico: primero detectar el carcinoma (screening), segundo determinar la operabilidad del paciente (estadio) y tercero evaluar la respuesta al tratamiento (reestadio), en estos tres apartados la radiología juega un papel decisivo. La radiografía simple de tórax anteroposterior y lateral sigue siendo el método más sencillo y práctico para identificar al paciente con cáncer de pulmón. Suele ser patológica cuando el cáncer se hace sintomático produciendo opacidades secundarias bien a obstrucción bronquial (Atelectasias) o bien a su extensión ganglionar, teniendo en cuenta que el límite de visibilidad radiológica para un nódulo pulmonar es de 6 mm siempre que no esté superpuesto a una costilla. Si el tumor es de localización central puede no ser visible hasta superar los 2 cms de diametro, camuflandose en la opacidad del mediastino o de los hilios. Los patrones radiológicos más frecuentes son (272): Hiliares (Prominencia hilar, Masa hilar o Masa perihiliar); Parenquimatosos (Masa de menos de 4 cms, Masa de más de 4 cms, Masa Apical, Múltiples masas, Zonas de mayor radiotransparencia y Evidencia de obstrucción bronquial); Estructuras intratorácicas extrapulmonares (Masas mediastínicas, Erosiones de la pared costal y Derrame pleural).

## 2.-CITOLOGIA DE ESPUTO

Este método diagnóstico se utiliza especialmente para el estudio del cáncer de pulmón, tanto primario como secundario siendo una técnica de fácil y cómoda obtención, así como de alta rentabilidad diagnóstica (155) (319). Su inicio se remonta a mediados del siglo pasado en el que ya se describieron pacientes afectos de cáncer de pulmón con células malignas en el esputo (306). Su finalidad debe ser tanto demostrar la presencia de tumor como determinar su estirpe histológica (89).

Es un método sencillo en el diagnóstico del cáncer de pulmón aunque su fiabilidad es variable. La Sensibilidad varía de unas series a otras, según se considere únicamente la presencia de células neoplásicas o se trate de precisar el tipo histológico, teniendo una gran importancia en este sentido tanto el número de esputos observados como la calidad de la muestra y la experiencia del patólogo (89). Así en pacientes con el diagnóstico confirmado por otros métodos, una muestra de esputo adecuada consigue una positividad del 40% que aumenta al 56%, 69% y 85% con la segunda, tercera y cuarta muestra, situándose en general la Sensibilidad entre el 60 y el 80% (58) (86) (155) (266) (52). También la Especificidad varía entre el 99% cuando se distinguen sólo entre esputos con signos de malignidad o sin ella y el 73% cuando se establece el tipo histológico (52).

Otro factor a tener en cuenta es la localización del tumor respecto al árbol bronquial y su tamaño (272). En general los tumores localizados en bronquios principales tienen una mayor rentabilidad diagnóstica (60-85%) que las lesiones periféricas (40-50%) (89) e incluso algunos autores opinan que sólo resulta positiva en el Carcinoma Epidermoide (208).

### **3.-BRONCOSCOPIA**

Es el método con el que se consigue el mayor número de diagnósticos de certeza en el cáncer de pulmón (5). Con un Fibrobroncoscopio Estandar se pueden visualizar todos los bronquios segmentarios, aunque en un 30% de los casos las neoplasias no pueden ser visualizadas por este método (185). La fibrobroncoscopia permite realizar las siguientes técnicas diagnosticas: Broncoaspirado, Legrado Bronquial, Biopsia Bronquial, Biopsia Transbronquial, Punción Aspirativa Transbronquial y Lavado Broncoalveolar.

#### 4.-PUNCION TRANSTORACICA

Se lleva a cabo para obtener diagnóstico histológico en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico de Nódulos Pulmonares Solitarios.
- Tipificación del patrón celular de imágenes multinodulares.
- Diagnóstico etiológico en procesos pulmonares de evolución tórpida.
- Diagnóstico de masas tumorales Mediastínicas.

Presenta unas contraindicaciones absolutas como la sospecha de Quiste Hidatídico Pulmonar y otras relativas como el enfisema bulloso la hipertensión pulmonar y las alteraciones de la coagulación.

La técnica utilizada consiste en la previa localización radiológica y punción mediante técnica estéril, usando agujas biseladas siendo las más comunes las de Rotex y Chiba.

La tasa de mortalidad debida a esta técnica ha sido descrita en un 0.1%, siendo las complicaciones más frecuentes el neumotórax, la hemorragia y la embolia gaseosa.

Excepcionalmente han sido consideradas como complicaciones de esta técnica el implante de células neoplásicas en el trayecto de punción y la diseminación de células tumorales por vía linfática o hemática (36) (127) (278) .

La incidencia de complicaciones es muy variable, oscilando entre el 17 y el 46% de los casos siendo la más frecuente el Neumotórax al que corresponde el 25% (167). Mediante esta técnica se han descrito resultados positivos en el 80% de los casos al utilizar el procedimiento de Aguja Cortante y del 87% con el Sistema Aspirativo, referidos estos datos a la evaluación de los nódulos solitarios de etiología maligna, ya que la rentabilidad diagnóstica disminuye cuando se trata de procesos benignos hasta el 60% (167).

#### **I.4 b.-DIAGNOSTICO DE EXTENSION**

##### **EXTENSION LOCAL**

##### **1.-TOMOGRAFIA COMPUTERIZADA**

En la actualidad la Tomografía Axial Computerizada (TAC) es una de las técnicas más utilizadas en el estudio de extensión del carcinoma broncogénico ya que se considera uno de los procedimientos radiológicos no invasivos más idóneo tanto para aportar imágenes de extensión local como para valorar posibles metástasis (51). El TAC es útil en el diagnóstico de extensión del carcinoma broncogénico en dos vertientes: valoración de la extensión a pared costal por una parte y valoración de la afectación ganglionar mediastínica por otra. Ambas importantes en cuanto a determinar el estadio de la enfermedad. Además el TAC presenta una alta Sensibilidad para identificar nódulos pulmonares de al menos 3 mm de diametro (207).

Por lo que respecta al primer apartado, algunos autores describen un valor predictivo negativo para la infiltración de la pared costal del 94% , mientras que una TAC positiva para la pared debería ser confirmada por otros métodos (valor predictivo positivo 53% (4).

En cuanto al segundo apartado, se considera al TAC como un procedimiento de rutina en el estadiaje de pacientes con carcinoma bronquial (10), partiendo del concepto de que el drenaje linfático para los diferentes lóbulos pulmonares permanece constante. Así se han presentado en la literatura numerosos trabajos que evalúan la afectación ganglionar mediastínica en pacientes con cáncer de pulmón (21) (88) (108) (162) (191) (204) (220) (240) (244) (284). Sin embargo hay pocos estudios de valoración ganglionar mediastínica en sujetos sanos (101) (109) (152) (236) (269). Uno de los primeros trabajos publicados, el de Schnyder, a partir de 127 sujetos sanos en los cuales estudió el espacio pretraqueal retrocava, presentaba un 80% de ganglios normales con un diámetro medio de 5.5 mm. Posteriormente se han desarrollado trabajos que comparan los hallazgos del TAC con el resultado histológico definitivo (21) (108) (191), con resultados en cuanto a Sensibilidad y Especificidad muy variables según cada estudio. En general la sensibilidad del TAC para predecir la ausencia de afectación metastásica ganglionar es baja (43%) globalmente (10) (79). Sin embargo recientes estudios demuestran que pacientes con metástasis microscópicas descubiertas en el momento de la toracotomía, tienen buena supervivencia, siempre que el tumor primario y las metástasis ganglionares se resequen en su totalidad (186) (228). Por tanto cuando el TAC mediastínico no aprecia metástasis ganglionares es razonable proceder directamente a toracotomía, aunque algunos autores excluyen de este

caso los tumores centrales, que con un valor predictivo negativo del 68% hacen más aconsejable la mediastinoscopia previa (4). Por el contrario, cuando un TAC muestra adenopatías mediastínicas es aconsejable realizar mediastinoscopia ó mediastinotomía previa a la cirugía (10) ya que el TAC no puede diferenciar entre ganglios reactivos y enfermedad metastásica (208).

## 2.-MEDIASTINOSCOPIA Y MEDIASTINOTOMIA

Es un método complementario en el estadiaje del carcinoma broncogénico que se utiliza para explorar los grupos ganglionares. El examen transcervical con biopsia de los ganglios mediastínicos fué introducida por **Carlens en 1959 (53)**. Posteriormente se describió la mediastinotomía paraesternal anterior (**Stemmer 1965**) en la que se reseca el segundo y tercer cartílago costal penetrando al mediastino para obtener información especialmente en el lado izquierdo donde la región subaortica se explora mal por vía cervical y finalmente en **1979 París y cols.** describen la hilioscopia o pleuromediastinoscopia como modificación de la técnica anterior, abriendo la pleura para explorar la vertiente externa del mediastino así como la del hilio (99). El uso rutinario de la mediastinoscopia en todos los tumores pulmonares presumiblemente resecables no está universalmente aceptada (207) aunque ha sido presentada como el método más sensible para determinar la presencia de metástasis mediastínicas, comparada con el TAC, la Resonancia Magnética y la Tomografía (229). Ha sido descrita para esta técnica una mortalidad que oscila entre el 0 y el 1% con una morbilidad del 2 al 3% (173).

### 3.-TORACOSCOPIA

Este método, introducido por **Jacobeus** en 1910 permite la amplia visualización de toda la cavidad pleural, y la toma de biopsias selectivas en las áreas sospechosas y, al mismo tiempo, si se establece el diagnóstico de derrame pleural metastásico, realizar pleurodesis como procedimiento paliativo del derrame pleural recidivante. Como complicaciones se pueden presentar empiemas, hemorragias, enfisema subcutáneo, invasión tumoral del trayecto y fístula broncopleural. La mortalidad oscila alrededor del 0.09%

En la actualidad se está utilizando no sólo como procedimiento diagnóstico, sino también como terapéutico, ya que la aparición de las modernas máquinas de autosutura por vía endoscópica, permiten la resección de bullas en el caso de neumotórax, o la resección de pequeñas lesiones periféricas.

## **EXTENSION METASTASICA**

### **1.-EXTENSION HEPATICA**

Puede ser sospechada con relativa especificidad por la alteración de enzimas hepáticas como Fosfatasa Alcalina y Gammaglutamil Transferasa (200), aunque es mejor apreciada por otros métodos como la Ecografía (199) la cual es un procedimiento diagnóstico incruento que permite apreciar lesiones de hasta 1 cm de diametro.

Las metástasis hepáticas son frecuentes en todos los tipos histológicos del carcinoma broncogénico, observandose en el 35% o más de los casos de necropsia.

Los síntomas característicos de la afectación hepática son el dolor, la hepatomegalia y la presencia de nódulos palpables. Se presentan con escasa frecuencia ictericia y ascitis, generalmente producida por obstrucción de la vía biliar extrahepática por adenopatías, acompañándose en estos casos de otros signos de fracaso hepático.

## 2.-EXTENSION CEREBRAL

Las metástasis cerebrales son la segunda causa de muerte en el paciente con cáncer de pulmón, después de la insuficiencia respiratoria (22). La incidencia es mayor en los estadios avanzados y en supervivencias prolongadas y varía también de acuerdo con el tipo histológico. Así el Epidermoide metastatiza en un 15% de los casos mientras que el resto de los tumores lo hace en un 30%. El número de casos encontrados depende del método diagnóstico, siendo inferior cuando se utiliza solamente el diagnóstico clínico y aumenta al utilizar medios como el TAC. Algunos autores aconsejan este procedimiento diagnóstico especialmente en el caso de SCLC ya que más de un 10% de los pacientes asintomáticos presentan metástasis cerebrales (198).

El tratamiento quirúrgico estará indicado en pacientes jóvenes con metástasis cerebrales solitarias, e intervalo prolongado libre de enfermedad. También puede aplicarse a pacientes que debutan con una metástasis cerebral solitaria y cuyo tumor primario puede ser controlado con cirugía o radioterapia (179) (253). En este caso, cuando ambas lesiones aparecen al mismo tiempo y las dos parecen resecables, está indicado intervenir quirúrgicamente en primer lugar la metástasis cerebral, y en un segundo tiempo la lesión primaria pulmonar (188).

### **3.-EXTENSION OSEA**

Es una localización frecuente de extensión metastásica en el carcinoma broncogénico. Ha sido descrita en autopsias de pacientes con cáncer de pulmón una incidencia de metástasis óseas del 25% (136), y una distribución por tipos histológicos que oscila entre el 20% de los Epidermoides, el 36% de los Adenocarcinomas, el 30% en los de Células Grandes y el 37% de los de Células Pequeñas.

La localización más frecuente es la vertebral con un 70%, seguida de la pelvis con un 40% y el fémur con un 25% . Suelen ser metástasis osteolíticas aunque algunas, especialmente las del Adenocarcinoma y del de Células Grandes, pueden ser osteoblásticas (27).

#### **4.-EXTENSION SUPRARRENAL**

Se trata de una extensión asintomática en el 90% de los casos, que ha sido descrita con una incidencia del 15% en algunas series (78) a partir de estudios con TAC (Tomografía Computerizada) abdominal. Esta cifra se eleva al 27% de las necropsias en pacientes con cáncer de pulmón. Se presenta con una frecuencia que oscila, según los tipos histológicos entre el 59% del Carcinoma de Células Grandes, el 55% del de Células Pequeñas, el 50% del Adenocarcinoma y el 23% del Epidermoide (81).

Por tanto, es indispensable la realización de un estudio con TAC Abdominal, aunque el descubrir una hipertrofia suprarrenal no se traduce más que en un 30% de los casos biopsiados en metástasis (222).

## **I.5 TRATAMIENTO**

### **I.5 a TRATAMIENTO QUIRURGICO**

La cirugía es el único tratamiento hasta ahora que puede conseguir por sí sola la curación del paciente, pero no debe ser utilizada de forma indiscriminada por las consecuencias desfavorables que puede llevar consigo; Por ello se deben establecer con suma atención los criterios de intervención quirúrgica (24). Por otra parte aunque sea el tratamiento de elección porque es el único auténticamente curativo, su practica no es viable en muchos de los casos, ya que en el momento del diagnóstico el 50% de los pacientes presentan un avanzado grado de extensión tumoral que hace irresecable la neoplasia.

El riesgo inmediato y secundario hace que la cirugía deba plantearse como método terapéutico con intención curativa (21), es decir que pueda researse el tumor en su totalidad, con ausencia de enfermedad metastásica o afectación de estructuras no extirpables. Los criterios para seleccionar a estos pacientes dependen del tipo histológico del tumor, de la extensión anatómica de la enfermedad y del estado físico del paciente (19). Los candidatos para la resección son aquellos sujetos con NSCLC, en estadios I, II y un limitado grupo de pacientes en estadio III en los que la resección completa es posible.

No siempre se cumplen estos criterios, realizándose en estos casos cirugía paliativa que precisa otros tratamientos complementarios, o cirugía citorreductora cuando se pretende extirpar todo el tejido tumoral que sea posible para mayor eficacia del tratamiento coadyuvante. Esta cirugía paliativa no alarga la supervivencia del paciente de forma significativa y por ello debe plantearse con suma cautela, sopesando el riesgo a que se va a someter al paciente. En este sentido ha sido descrita una mortalidad operatoria global del 3.7% , que oscila entre el 6.2% de una Neumectomía; el 2.9% para la Lobectomía y el 1.4% para la Segmentectomía, sin diferencias significativas entre estas dos últimas. Y con respecto a la edad, la mortalidad también aumenta desde el 1.3% para menores de 60 años, el 4.1% para edades comprendidas entre 61 y 69, hasta el 7.1% para mayores de 70 años; con diferencias significativas entre todos los grupos (114).

Aproximadamente el 25% de los pacientes con neoplasias de pulmón de células no pequeñas pueden ser candidatos al tratamiento quirúrgico, aunque hay autores que preconizan este tratamiento independientemente del tipo histológico. En general, una vez comprobada la operabilidad del paciente, es la extensión local la que dicta el procedimiento a seguir. La Neumonectomía está indicada en lesiones del Bronquio Principal o de los segmentos más próximos de los bronquios lobares izquierdos o bronquio lobar superior derecho y bronquio intermediario. Es decir en todas las neoplasias que asientan en el eje bronquial principal, o que le afecta por

contigüidad.

La cirugía broncoplástica, con las técnicas de resección y anastomosis permite llevar a cabo algunas excepciones siempre que se cumplan los requisitos endoscópicos y anatomopatológicos adecuados evitando así la Neumectomía (267). Estas excepciones son los tumores localizados en el origen del bronquio lobar superior derecho, origen del bronquio intermediario, origen del bronquio lobar superior izquierdo, origen del bronquio lobar inferior izquierdo que presentan afectación de la carina lobar, pero sin extensión peribronquial ni adenopatías ó tumores localizados en un bronquio principal sin extensión peribronquial ni adenopatías. En general se lleva a cabo neumectomía simple extrapericardica en neoplasias proximales con pedículo broncovascular y linfáticos libres y neumectomía simple intrapericardica cuando el pedículo vascular resulta laborioso de disecar.

La lobectomía está indicada cuando la neoplasia se limita a un lóbulo y no existe afectación ganglionar. Se trata generalmente de carcinomas periféricos, alejados de los bronquios principales, es decir de los estadios T1 y T2, consiguiendo una supervivencia similar a la neumectomía cuando ambas se practican con intención curativa pero la lobectomía presenta una mejor tolerancia postquirúrgica y por tanto una menor morbi-mortalidad. Si existen metástasis en los ganglios del hilio es poco probable que una Lobectomía sea curativa ya que

debe procederse a la exéresis de los ganglios correspondientes (267). Cuando la cirugía estandar no es suficiente para erradicar la enfermedad macroscópica, la resección puede extenderse en estos casos a otras estructuras como ganglios linfáticos mediastínicos, pared torácica, eje traqueobronquial o grandes vasos. La afectación linfática supone uno de los criterios más importantes en el pronóstico del cáncer de pulmón ya que se encuentra en relación directa con el desarrollo de recidiva locorregional o enfermedad metastásica y su presencia ensombrece el pronóstico del paciente (314) (325). Existen dos aspectos en relación con las propias adenopatías que influyen directamente en la supervivencia de los pacientes: la localización de los ganglios afectados y la presencia ó no de invasión tumoral de la cápsula ganglionar y tejido circundante (267). A pesar del peor pronóstico de los pacientes con afectación ganglionar mediastínica existen series que muestran un resultado quirúrgico aceptable e incluso digno de consideración al comparar con los obtenidos por otras terapéuticas alternativas. Con respecto a la extensión hacia pared torácica, aunque inicialmente era considerada una técnica de escasas aplicaciones, ha ido aumentando en los últimos tiempos su aplicación al tomar en consideración determinados factores como son la extensión y profundidad de la invasión parietal, la extirpe histológica del tumor y el papel coadyuvante de la Radioterapia (156) (263) (250). Así ha sido descrita una supervivencia a los 5 años del 23% (60) en casos con resección extrapleural completa.

### 1.5 b RADIOTERAPIA

El papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón está aumentando en magnitud e importancia (217). A pesar de que se viene utilizando desde hace varios años en el tratamiento del carcinoma broncogénico, su papel sigue siendo controvertido (244). Existen tres tipos principales según las indicaciones: Radioterapia Primaria o Radical, Radioterapia Paliativa y Radioterapia Adyuvante.

La **Radioterapia primaria** está indicada en pacientes inoperables pero potencialmente resecables como son los estadios I y II , y en pacientes irresecables pero con una supervivencia esperada prolongada. Se suele alcanzar una respuesta del 25% con una media de duración de 26 semanas (244). En 1956 un estudio desarrollado por Smart y Hilton en 33 pacientes con estadio precoz tratados únicamente con radioterapia, presentó una supervivencia a los cinco años del 32% . Posteriormente han sido publicadas otras series en pacientes con estadio precoz pero con unas condiciones médicas que contraindicaban la cirugía o simplemente que rechazaban el tratamiento quirúrgico, con una supervivencia media de 27 meses que a los cinco años oscila entre el 6 y el 21% (66) (144). En cuanto a la **Radioterapia Paliativa** aparecen en la literatura trabajos sobre la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón irresecable pero sin enfermedad metastásica,

tratados con dosis de 60 Gy en seis semanas, y que alcanza un 6% a los cinco años. Así mismo los pacientes obtienen el beneficio de la prevención de los síntomas relacionados con la recurrencia local de la enfermedad. En este grupo la supervivencia media a los 5 años es aproximadamente del 5% (131) (46) (161) (259). Es además el método más eficaz para la paliación de los síntomas debidos a la progresión local del tumor o sus metástasis, tales como el sangrado o el dolor y los síntomas producidos por el efecto masa como el síndrome de cava superior (310) (54) (42) (329). Se ha visto que la radioterapia postoperatoria reduce el número de recidivas locales pero no produce el beneficio de aumentar la supervivencia (193).

Por último la **Radioterapia Adyuvante** está indicada preoperatoriamente en el tumor de Pancoast, así como en otros tumores marginales y resecables y de forma postoperatoria en pacientes con resecciones completas en estadios II y III. Fué propuesta inicialmente por **Bromley en 1955 (49)** y **Bloedorn en 1961 (38)** con resultados favorables, aunque estudios randomizados posteriores no encontraron diferencias significativas entre el uso de radioterapia previa a la cirugía y el tratamiento exclusivamente quirúrgico (207). En general la radioterapia preoperatoria no se indica de forma rutinaria excepto para el tumor de Pancoast. Las dosis empleadas oscilan entre 30 y 60 Gy y está contraindicada, excepto en el caso de la radioterapia paliativa, cuando existen metástasis a distancia, parálisis de

cuerdas vocales y derrame pleural maligno. En los tumores del sulcus superior, tratados con radioterapia preoperatoria, seguida de cirugía con resección radical, se ha descrito una supervivencia a los cinco años superior al 30% (217), que puede ser aumentada si se complementa con radioterapia postoperatoria, en pacientes seleccionados con alto riesgo de recurrencia, por ejemplo los casos con adenopatías mediastínicas positivas o con márgenes de resección afectados (9) (293).

### I.5 c QUIMIOTERAPIA

Los resultados obtenidos mediante quimioterapia son dispares debido a diferentes esquemas terapéuticos, a poblaciones heterogéneas y a diferentes criterios de respuesta (14). Se recomienda solo en pacientes con un buen estado general (Karnofsky superior al 50%) y dentro de estudios protocolizados. Los pacientes sometidos a quimioterapia parecen alargar su supervivencia según algunos autores (349) (189) mientras que, según otros, esta afirmación no está suficientemente demostrada (34) (91).

Los fármacos de mayor utilidad por obtener respuestas superiores al 15% son : Adriamicina, Mitomicina C, Vindesina, Vinblastina, Etopósido y Cisplatino. Generalmente se utilizan combinaciones de ellos en poliquimioterapia por ser más eficaces que en monoterapia.

La mayoría de las respuestas son parciales y de corta duración, aunque hay estudios con resultados más halagüeños como el presentado por el "Eastern Cooperative Oncology Group" (91), utilizando la combinación de Mitomicina, Vinblastina y Cisplatinum en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado, en los cuales presentan una respuesta positiva en el 50% de los casos. En la afectación N2 observan una respuesta parcial en el 58% y una respuesta completa en el 18% de los casos. Por tipos histológicos el índice de

respuestas fué del 50% para el adenocarcinoma, 77% para el epidermoide y 73% para el indiferenciado de células grandes. Sin embargo no hay hasta el momento estudios prospectivos randomizados sobre este tema y por tanto el debate continúa (251).

Por tanto el futuro en cuanto a la quimioterapia en el cáncer de pulmón va encaminado hacia tres apartados:

**1º Nuevos Fármacos:** Se están utilizando diversos regímenes quimioterápicos con diversos agentes antineoplásicos, uno de los más prometedores es el Carboplatino (244).

**2º Disminución de Resitencias a la Quimioterapia:** En este aspecto, actualmente de resultados contradictorios, se están utilizando antagonistas del calcio como el Verapamil e inhibidores de la gammaglutamilcisteínasintetasa, que reduce los niveles de glutatión intracelular (241) (351).

**3º Quimioterapia Neoadyuvante Preoperatoria:** Estaría indicada la radioterapia preoperatoria en el estadio IIIa (T3) o en el Tumor de Pancoast, mientras que la Quimioterapia tendría sentido en los estadios IIIa (N2) fundamentalmente (244). La discusión en el momento actual se centra en qué antineoplásicos utilizar y cuánto tiempo deben administrarse. Finalmente, se están utilizando fármacos que aumentan el efecto de las radiaciones ionizantes sobre las células hipóxicas, llamados "Radiosensibilizantes" (279), Radioterapia intersticial,

Radiaciones de alta transferencia lineal etc (244). En cuanto al uso de la inmunoterapia en el cáncer de pulmón se han publicado algunas prolongaciones de supervivencia utilizando BCG y levamisol intrapleurales aunque los resultados son muy discutidos (41).

## I.6 SUPERVIVENCIA

El pronóstico para los pacientes con carcinoma de pulmón sigue siendo pobre. La supervivencia global se sitúa en torno a un 10% estando determinada por el tipo celular, la localización, la extensión local, la presencia o ausencia de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, el tratamiento, la edad y el sexo del paciente (302).

El factor pronóstico más importante para el tratamiento del paciente con cáncer de pulmón es el estadio de presentación de la enfermedad (230) y relacionado con ello parcialmente el tamaño tumoral propuesto por algunos autores como factor que influye directamente en el pronóstico de supervivencia fundamentalmente a partir de los 5 cms (16).

Otros autores han descrito la extensión de la afectación ganglionar como factor pronóstico (86), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la afectación N1 y la N2 pero estableciendo una diferencia para la ganglionar intranodal respecto a la extranodal.

Hemos de referirnos por separado al SCLC cuyo comportamiento y supervivencia es sensiblemente inferior, habiendo sido estimada en un 5% a los 10 años de seguimiento (160). Este tumor se presenta con una alta frecuencia desde el inicio como una enfermedad generalizada más que como localizada (71).

En el NSCLC la supervivencia a los 5 años en el estadio I oscila entre 75% descrito por **Moore** sin encontrar diferencias entre el T1 y T2 (232), el 57% presentado por **Gonzalez** (122) con un seguimiento del 100% y habiendo realizado como técnica quirúrgica siempre Neumectomía, y el 53% de **Jensik** con cirugía más conservadora (Segmentectomía) (158). Estos resultados tan dispares en el estadio I han sido interpretados por otros autores como el resultado de la falta de uniformidad en esta categoría, con histologías, tamaño tumoral y localización variables (273).

En el Estadio II ha sido descrita una supervivencia a los 5 años del 50 al 56% según **Moore** el cual opina que la diferencia con respecto al estadio I está justificada por el impacto en la supervivencia de la afectación de los ganglios peribronquiales e hiliares. Otros autores presentan resultados inferiores como **Gonzalez** con un 37% (122) quien además no encuentra diferencias significativas en la supervivencia con respecto al estadio I.

En estadios más extendidos la supervivencia decrece hasta el 14% para el IIIa (122) quien no presenta ninguna supervivencia en el estadio IIIb y en el IV. Por tipos histológicos presenta una mayor supervivencia el Epidermoide con un 31% seguido del Adenocarcinoma con un 19% . En general los tumores de este tipo evolucionan peor que los Epidermoides quizás debido a su mayor afinidad por las estructuras linfáticas y a la posibilidad de "saltar" estaciones ganglionares (181).

## II. MARCADORES TUMORALES

### II.1 CONCEPTO

Un **Marcador Tumoral** es toda aquella sustancia producida o inducida por la célula neoplásica, que refleja su crecimiento y/o su actividad y por ello permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. Teóricamente, el Marcador ideal sería aquel cuya presencia indicase siempre la existencia de un tumor maligno (Especificidad 100%) y que al mismo tiempo fuese detectable siempre que esté presente una neoplasia (Sensibilidad 100%). Por otra parte a este Marcador ideal habría que exigirle otra condición: que sea fácilmente detectable, ya que una sustancia presente sólo en tejido tumoral sólo es cuantificable cuando previamente se ha diagnosticado y abordado esta neoplasia.

En la actualidad no disponemos de este marcador ideal, y la tendencia actual va dirigida al estudio de una batería de marcadores, con diferentes sensibilidades y especificidades, cuya combinación se acerca lo más posible al concepto de **Marcador Ideal**, con determinaciones seriadas para evaluar en cada paciente las oscilaciones durante el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la neoplasia .

Hay que considerar también que la gran mayoría de los marcadores no son sintetizados en exclusividad por la célula neoplásica sino que podemos detectar elevaciones en el transcurso de determinadas patologías benignas, que han de ser descartadas durante el diagnóstico en estos pacientes.

Las sustancias consideradas como Marcadores son sintetizadas, liberadas o inducidas por la célula neoplásica y sus determinaciones se realizan generalmente en sangre periférica. Así pues, los niveles alcanzados dependen de :

**1.-Número de células productoras** .-Cuanto mayor sea la subpoblación de células tumorales productoras, mayor será la síntesis de estas sustancias. Esto hace que en muchos casos exista relación directa entre el tamaño de la tumoración y el valor del M.T. .

**2.-Vascularización Tumoral** .-El M.T. una vez sintetizado pasa a sangre periférica y por tanto se detecta mejor en aquellos casos en que la neoplasia está muy vascularizada o su acceso vascular es bueno .

**3.-Biología Tumoral** .-Aquí intervienen factores como la velocidad de crecimiento tumoral, la diferenciación etc.. Hay M.T. relacionados con la duplicación celular, otros se liberan durante la necrosis. Por tanto se detectan

valores elevados de estos M.T. en tumores con gran rapidez de crecimiento y de necrosis .

**4.-Metabolismo del M.T..**-Hay tejidos y estirpes celulares que producen estas substancias en condiciones normales con ausencia de degeneración neoplásica, por lo tanto se ha de conocer y descartar la patología benigna que puede cursar con elevacion del M.T.

Además hay que evaluar la función renal cuando se trata de un M.T. que se elimina por esta vía, o la función hepática en su caso.

**5.-Vida media Plasmática .**-Es muy variable, oscilando entre varias horas y varios días, dato que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento como el quirúrgico.

## II.2 CLASIFICACION

Segun su Especificidad se pueden dividir en :

### 1).-M.T. de Alta Especificidad:

Son aquellos marcadores que, aunque también pueden elevarse en patologías benignas, alcanzan niveles claramente más altos en las neoplasias. Suelen tener una elevada sensibilidad, relacionada con tipos específicos de neoplasias. En este grupo encontramos:

-B-H.C.G.

-Calcitonina

-B-Glicoproteina asociada al embarazo ( S.P.-1 )

### 2).-M.T. de Especificidad Intermedia:

Se detectan a bajas concentraciones en individuos sanos, y elevaciones variables en patologías neoplásicas. Aquí están incluidos la mayoría de los M.T. Suelen tener una sensibilidad también intermedia, y son las determinaciones seriadas las que pueden proporcionar mejores datos, con aumentos progresivos en las patologías neoplásicas y estabilización en procesos benignos.

### 3).-M.T. de Baja Sensibilidad:

Son aquellos que tienen interés en el control evolutivo de los pacientes con neoplasias, pero que no presentan diferencias significativas comparados con los niveles que alcanzan en personas sanas. A este grupo pertenecen diversas enzimas glicolíticas como la F.H.I. (Fosfohexosa Isomerasa) o la G.G.T. (Gammaglutamil transpeptidasa)

Por su naturaleza se clasifican en dos grupos principales que se desarrollan en la **Tabla 4:**

#### A.-Marcadores derivados del tumor:

Son aquellos producidos por la célula neoplásica.

#### B.-Marcadores asociados al tumor:

Los producidos como respuesta del huésped

**TABLA 4****CLASIFICACION DE LOS MT POR SU NATURALEZA**

<b>MARCADORES DERIVADOS DEL TUMOR</b>	<b>Antigen.Oncofetales</b>	AFP CEA
	<b>Hormonas</b>	BHCG ADH PTH CALCITONINA CATECOLAMINAS
	<b>Enzimas</b>	PHI PAP NSE
	<b>Proteínas Especificas</b>	TA-4 SCC TPA PSA Inmunoglobulinas
	<b>Mucinas y otras Glicoproteínas</b>	CA125 CA199 CA50 CA153
	<b>Oncogenes y Derivados</b>	N-mic H-Ras
<b>MARCADORES ASOCIADOS AL TUMOR</b>	<b>Ferritina Proteínas de fase aguda TNF</b>	
<b>OTROS MARCADORES</b>	<b>Cobre Zinc</b>	

## A.-MARCADORES DERIVADOS DEL TUMOR

### *ANTIGENOS ONCOFETALES*

#### **1.-ALFA FETOPROTEINA**

Es una glicoproteína sérica compuesta por una cadena polipeptídica y un 4% de carbohidratos, similar en estructura, tamaño y composición de A.A. a la Albúmina, con un peso molecular de aproximadamente 70.000 Dalton. Está presente en el suero en elevadas concentraciones antes del nacimiento, para ir desapareciendo posteriormente. Alcanza un pico máximo en la semana 13-14 en sangre fetal, elevándose también en la gestante aunque de forma más transitoria. Su vida media sérica es de 3.5 a 6 días. Fue descubierta por electroforesis en 1957 en sangre de cordón umbilical del recién nacido por **BREGSTRAND Y CZAR** quienes la llamaron "Componente X". Posteriormente en 1965 **Tatarinov** la detectó por primera vez en suero de un paciente con carcinoma hepatocelular. Desde entonces se ha demostrado que la elevación de la AFP por encima de determinados valores ocurre en diversas enfermedades malignas (307) (340) (171) (3) y han sido descritas posteriormente elevaciones de este marcador en otros tipos tumorales como en el cáncer de pulmón (328).

## 2.-ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO

Descubierto en 1965 por **GOLD Y FREDMAN** en tejido de tumores de colon. Es una glicoproteína que contiene N-Acetil Glucosamina con un peso molecular de 200.000 aproximadamente. Posee Determinante Antigénico A.C.E. y del grupo sanguíneo A. En su estructura, el 40% es de naturaleza Polipeptídica y el 60% restante de Hidratos de Carbono, uno de los cuales, el Ácido Siálico, es el responsable de la heterogeneidad del marcador en función a su concentración. Está normalmente presente en la célula de la mucosa intestinal durante la vida fetal.

Inicialmente fué considerado un marcador específico de los tumores del aparato digestivo, en particular del colon (357), pero posteriormente se ha comprobado que está presente también en el suero de pacientes portadores de otras neoplasias como las de mama, páncreas, pulmón y ovario.

Aumenta también en enfermedades no neoplásicas como las enfermedades inflamatorias del Intestino (Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa), en el 50% de las pancreatitis, y en el 20-40% de las Colecistitis sin Colangitis.

Se encuentra elevada en tumores de origen endodérmico aunque su elevación no es precoz y por ello no es útil en programas de despistaje.

Pertenece al grupo de Sensibilidad y Especificidad Intermedia, y en el caso que nos ocupa, el Cáncer de Pulmón, puede tener una alta incidencia de falsos

positivos.

Es especialmente útil para el seguimiento de los pacientes (51) (243) (225); control postoperatorio, de respuesta a la quimioterapia y ha sido descrito también como factor pronóstico (334) (68) (73) (10). Asociado a otros parámetros clínicos y de laboratorio ha sido utilizado en la determinación de presencia de metástasis (128). Finalmente se utiliza en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales benignos-malignos, midiendo su concentración en líquido pleural. Se ha demostrado que niveles superiores a 5 ng/ml tienen un Especificidad del 98% y Sensibilidad del 53% para diferenciar el derrame pleural neoplásico (277).

Con respecto a sus niveles séricos, los resultados varían según el dintel que se considera, así encontramos para este marcador una sensibilidad que varía entre el 45% (76), el 47.6% (261) y el 58.3% (117), oscilando en general entre el 30 y 80% para valores superiores a 2.5 ng/ml. Considerando como normales valores inferiores a 2.5 ng/ml ha sido descrita una sensibilidad del 51% con una especificidad del 72% (278). Estos mismos autores tuvieron que elevar los valores de la normalidad a 5 y 10 ng/ml para obtener una especificidad 92 y 99% respectivamente, con lo cual la sensibilidad descendió a 32 y 18%.

Algunos autores no encuentran diferencias significativas en el nivel sérico de CEA al comparar entre sí los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón (68), frente a otros autores que presentan niveles significativamente mayores en

el Adenocarcinoma y en el de Células Grandes (286).

Igualmente hay estudios que no encuentran relación entre los niveles séricos de CEA y el tamaño del tumor, el lugar de las metástasis o el número de órganos afectados (334), en oposición a otros autores que sí presentan resultados con valores séricos aumentados en la enfermedad extendida (184) (278) (337) respecto a la enfermedad localizada. A pesar de todo esto, hasta ahora, el CEA sigue sin tener un valor predictivo significativo para el paciente individualizado (134).

## **ENZIMAS**

### **1.-FOSFOHEXOSA ISOMERASA**

Es una enzima glicolítica que cataliza de forma reversible, el paso de Glucosa-6P hacia Fructosa-6P. Fue determinada en primer lugar por **Bodansky** en 1954, localizada en hígado, músculo esquelético, hueso, cerebro y pulmón, así como en suero de pacientes con enfermedades malignas.

La elevación de esta enzima en el suero de pacientes con cáncer de pulmón ha sido demostrada por muchos autores desde **West** en 1962 (345), **Schwartz** en 1985 (292) o **Asseo** en 1988 (15). Se han descrito niveles elevados en el 72% de los casos (345), con elevaciones menores en pacientes sin metástasis y mayores en los que presentaban metástasis hepáticas. **Schwartz** describe niveles elevados de P.H.I. en estadios localizados del SCLC y sugiere por tanto que puede ser utilizada como marcador precoz.

En el cáncer de pulmón su nivel sérico pretratamiento tiene significación pronóstica en algunas series consultadas, independientemente del tipo histológico o del estadio de la enfermedad. Se han encontrado elevaciones séricas estadísticamente significativas en el cáncer de pulmón de células pequeñas y en el de células grandes respecto al epidermoide o al adenocarcinoma (286), sin em-

bargo otros autores no encuentran estas diferencias al comparar SCLC y NSCLC (121). Tomando como referencia 120 U/ml se han publicado estudios con un valor sérico elevado en el 90% de los casos.

## **2.-ENOLASA**

La Enolasa (2-fosfo-D-glicerato-hidrolasa) es una enzima glucolítica que cataliza la conversión del 2-fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato y que existe en forma de dímero isoenzimático con un peso molecular de unos 80.000 dalton. Estos dímeros son combinaciones de tres subunidades inmunológicamente distintas: alfa, beta y gamma (275) (103) (303). La subunidad gamma de Enolasa humana se ha encontrado a elevadas concentraciones en las neuronas y células neuroendocrinas (262) (202) (168) (297) y ha sido denominada por tanto "Enolasa Neuroespecifica" (NSE). La subunidad alfa se ha encontrado en los tejidos de los mamíferos y en las células gliales del cerebro (202) (168) (298) (168), mientras que la subunidad beta se localiza especialmente en los músculos esqueléticos y en el tejido miocárdico (275). Su valor normal puede llegar a 15 ng/ml (346).

Los niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con

Neuroblastomas, Melanomas, Hipernefromas y sobre todo en el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) (254) y en tumores carcinoides aunque no es absolutamente específico de enfermedad maligna (82).

Esta enzima glicolítica contenida en las células neuroendocrinas del sistema APUD, ha sido identificada en tumores neuroendocrinos incluyendo el small cell lung cancer en el cual se ha determinado un nivel sérico elevado desde el 69% de todos los pacientes (13) hasta el 90% (254), oscilando entre el 39% en estadios precoces y el 87% en enfermedad avanzada (121). Los niveles regresan a la normalidad en todos los pacientes que presentan remisión completa y están significativamente elevados en enfermedad extendida respecto a enfermedad localizada (136) (291). Se ha presentado una correlación directa entre la elevación de esta enzima y el estadio clínico en pacientes con SCLC sometidos a tratamiento, observando un 0% en los pacientes con remisión completa, un 16% con la enfermedad estabilizada y un 73% en pacientes con progresión (237) aunque otros autores no utilizan directamente los valores séricos de Enolasa sino el cociente entre la Enolasa Neurono-específica y la no Neurono-específica. Los niveles de Enolasa proporcionan por tanto información en el SCLC sobre el estadio, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (7) (100) (157), y algunos autores presentan sus niveles pretratamiento como factor pronóstico (157).

Sin embargo no sólo aumenta esta enzima en tumores neuroendocrinos sino que se han descrito incrementos en el 18% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Esto se explica porque algunos tumores expresan en diferentes zonas características histológicas tanto de epidermoide como de adeno o de células grandes o pequeñas (214), e incluso se han descrito aumentos en el 41% de pacientes con NSCLC (121).

## **PROTEINAS**

### **1.-TA-4 (Tumor-Antigen 4)**

Es una fracción proteica de Pm aproximado de 48000 Dalton que se extrae y purifica del carcinoma de células escamosas del cérvix uterino y que puede ser determinado mediante Radioinmunoanálisis en sus determinaciones séricas.

Está considerado un buen marcador en este tipo de tumores escamosos en general, especialmente para evaluar los efectos de la terapéutica y monitorizar la recurrencia (166). Otros autores (239) demuestran que sus niveles séricos se correlacionan con la progresión y la regresión del carcinoma epidermoide de pulmón.

### **2.-SCC (Squamous cell carcinoma)**

Es una fracción purificada del antígeno tumoral Ta4 descrito por primera vez por Kato y Torigoe en el carcinoma de células escamosas del cérvix uterino (166). El Ta4 es una proteína con un peso molecular aproximado de 48000 Dalton, que se puede dividir en 14 fracciones, una de las cuales es el SCC. Estos autores han

desarrollado un método de radioinmunoanálisis con anticuerpos monoclonales para detectar los valores séricos de este marcador. Sus primeros estudios demostraron niveles elevados en pacientes con carcinoma de células escamosas de cérvix, aunque posteriormente se ha demostrado la presencia de SCC en el epitelio escamoso normal y en tumores benignos de origen epitelial (330).

Hay factores extratumorales que pueden influir en el nivel sérico de este marcador como es la presencia de fallo renal que se asocia con más frecuencia a niveles altos de SCC y la concentración de creatinina sérica, que aunque no se relaciona estadísticamente con el nivel de SCC, sí que presenta este marcador un aumento proporcional con el grado de insuficiencia renal. El rango normal del valor sérico de SCC en individuos sanos es inferior a 2.5 ng/ml; Se ha presentado una especificidad del SCC que oscila entre el 71 y el 91% cuando se excluyen los pacientes con fallo renal o los que presentan valores altos de creatinina en suero (228) y una sensibilidad del 77% (88).

Existen otras enfermedades benignas que presentan un valor aumentado de SCC como son las enfermedades benignas del pulmón y los tumores benignos del corazón en los cuales se encuentran valores aumentados hasta en un 40% de los pacientes, aunque ninguno de ellos, si excluimos el fallo renal, superan el valor de 5 ng/ml (228).

Aunque se pueden encontrar valores elevados en estas patologías benignas tanto de SCC como de otros marcadores como el CEA, la ventaja adicional observada para el SCC es que este no se modifica con el hábito de fumar (39).

El SCC puede ser utilizado como ayuda en la clasificación de los tumores de pulmón, particularmente para distinguir el SCLC del NSCLC y diagnosticar el subtipo de células escamosas. Se ha especulado que la elevación del SCC en otros tipos de cáncer de pulmón es una consecuencia de la heterogeneidad del tumor y puede indicar una diferenciación de células escamosas parcial (39). Así pues, se trata de un marcador tumoral que aumenta en el carcinoma de células escamosas, con un incremento en tumores no epidermoides de sólo el 9.3% en contraste con el 57.7% en tumores de estirpe epitelial y que puede ser utilizado para monitorizar la eficacia del tratamiento en el carcinoma epidermoide de pulmón.

La elevación de este marcador no depende de la extensión de la enfermedad sino más bien de propiedades intrínsecas a la propia célula neoplásica aunque en general su elevación constituye un factor de pronóstico adverso (39).

### 3.-T.P.A. ANTIGENO POLIPEPTIDICO TISULAR

Se trata de una sustancia bien definida químicamente (35) (194), producida y liberada por células en proliferación (36), que se detecta en suero de pacientes con gran variedad de procesos neoplásicos incluyendo el cáncer de pulmón (50) (51) (47) (210) (224) (321).

En esta patología ha sido utilizado para evaluar la enfermedad extendida, monitorizar la evolución clínica y como factor pronóstico (253) (335).

Los niveles séricos pretratamiento de T.P.A. se relacionan directamente con la extensión de la enfermedad según la clasificación T.N.M. (52) y por tanto proporcionan información con carácter pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón. En oposición a esto, otros autores (269) no encuentran relación entre los niveles séricos de T.P.A. y el estadio clínico, indicando el valor limitado de este marcador en el cáncer de pulmón. Para este marcador tumoral ha sido descrita una Sensibilidad del 85% con una Especificidad superior al 90% (271).

### ***MUCINAS Y OTRAS GLICOPROTEINAS***

Las glicoproteínas mucinosas son moléculas de alto peso molecular (Pm), presentes como antígenos de superficie celular, compuestas por una cadena polipeptídica unida a oligosacáridos vía O-glicosídica, en contraste con la unión N-glicosídica de las glicoproteínas AFP y CEA. El grupo sanguíneo antigénico Lewis es el representativo de este tipo de moléculas. El contenido en carbohidratos de este tipo de glicoproteínas es del 60-80%

Las células presentes en los epitelios de superficie expresan glicoproteínas mucinosas. Las células neoplásicas pueden tener alterado el sistema enzimático de la glicosiltransferasa o glicosidasa dando lugar a variaciones en la glicosilación que pueden poner de manifiesto epítomos previamente inaccesibles y por lo tanto dar lugar a variaciones en los antígenos de superficie celular. El significado de estos cambios en el comportamiento del tumor no está todavía bien aclarado, pero permite diferenciar entre células normales y células tumorales utilizando anticuerpos monoclonales.

## 1.-CARBOHIDRATO ANTIGENO CIRCULANTE 125 (CA 12.5)

Descubierto por **BAST** en 1983. Es una glicoproteína especialmente asociada a tumores ováricos, detectable también en cáncer de pulmón. Su valor normal sérico, aunque con variaciones según la técnica utilizada, puede llegar a 20 U/ml, aunque no sólo se pueden detectar sus niveles en plasma sino también en líquido pleural y en líquido ascítico (159). Se encuentra elevado en el 40.6% de los casos (203), habiendo sido descritas sensibilidades desde el 30% (117) hasta 64% (77), relacionadas directamente con el estadio de la enfermedad, de manera que cuanto más avanzada se encuentra, mayor es la probabilidad de encontrar cifras elevadas de este marcador. Sin embargo en estadios precoces la sensibilidad es mucho menor (52% en estadio I) (76). Esto se explicaría por la relación directa de la masa tumoral con el nivel sérico del marcador. También se encuentran diferentes sensibilidades respecto al tipo histológico, y así han sido descritos aumento de la determinación sérica de este marcador en el 43% de los Adenocarcinomas pulmonares respecto al 19% en el Epidermoide y al 25% en el SCLC.

## 2.-ANTIGENO DE LA CARBOHIDRASA 19.9 (CA 19.9)

Descubierto por **KOPROWSKY** en 1979. Es un monosidogangliósido del Epítipo Lewisa que se detecta mediante un anticuerpo monoclonal frente a este antígeno carbohidratado (salicilato lacto-N-fucopentosa) y cuyo nivel sérico se encuentra elevado en pacientes con neoplasias de pulmón (33).

Su valor normal puede llegar a 25 U/ml. Se encuentra elevado en el 24% de los adenocarcinomas, 19% del SCLC y 15% del epidermoide (208). Por otra parte tomando como referencia un valor de 36 U/ml se han descrito aumentos séricos que oscilan entre el 21% de pacientes con carcinoma de pulmón (179), el 11% y el 10% (117) alcanzando una especificidad superior al 90% (271).

Podemos encontrar además valores elevados en tumores pancreático-biliares y en enfermedades inflamatorias. Existen otros marcadores tumorales derivados del CA 199, como son el Sialosylated Lewisa (S-Lea) y el Sialoylated Lewix (S-Lex). Ambos son determinantes antigénicos activos del CA 199, siendo entre sí isómeros posicionales. Además de su utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica, ha sido correlacionado el nivel sérico de este marcador con la supervivencia del paciente (272) y con la resecabilidad del tumor (271).

### 3.-ANTIGENO CARBOHIDRATO CIRCULANTE CA 50 (CA 50)

Descubierto en 1984 por **HOLMGREM**. El epítipo reconocido por el anticuerpo monoclonal CA 50 está presente en dos estructuras carbohidratadas diferentes: el Sialylated Lewis y el Sialylated lacto-N-tetraose. Este antígeno CA 50 se encuentra formando parte de los gangliósidos de la membrana celular. Su valor normal puede llegar a 16 U/ml. Se encuentra elevado en el 40.6% (203) de las neoplasias de pulmón, y al igual que los otros marcadores, no es específico de órgano. También se ha correlacionado con la supervivencia del paciente afecto de cáncer de pulmón (272).

**B.-MARCADORES ASOCIADOS AL TUMOR (RESPUESTA DEL HUESPED)****1.-FERRITINA (FERR)**

Es una proteína del metabolismo del hierro. En el adulto el hierro se almacena en forma de ferritina (Fracción Soluble) o de hemosiderina (Agregado Insoluble). Los niveles de Ferritina pueden aumentar independientemente de los niveles de hierro en estados febriles o inflamatorios o en hepatopatías (92).

En las patologías neoplásicas puede aumentar por:

- Síntesis de ferritina en la célula neoplásica.
- Liberación de ferritina por las células lesionadas.
- Fenómenos inflamatorios asociados a la neoplasia

En el cáncer de pulmón se ha encontrado una sensibilidad del 45% (117), 53% (76) al 65% (30) como marcador biológico, que aumenta al asociarlo a otros como el C.E.A. Es también útil para el seguimiento postquirúrgico y para detectar la presencia de metástasis (128). Para algunos autores consultados resulta el marcador más sensible y específico con una positividad del 73% que oscila según el tipo histológico entre el 85% para el carcinoma anaplásico de células grandes y el 62.5% para el SCLC (261).

## 2.-PROTEINAS DE FASE AGUDA

Algunas glicoproteínas séricas aumentan tanto en patologías malignas como benignas como respuesta al estímulo inflamatorio; este incremento está probablemente mediado por la Prostaglandina E y la Interleukina 1 (312) (347). A estas glicoproteínas que actúan como moduladores de la inflamación se las llama "Proteínas de Fase Aguda" (177).

Se han utilizado las concentraciones séricas de estas proteínas como marcadores tumorales aunque no en el diagnóstico primario de las neoplasias (18) sino para monitorizar en los pacientes la respuesta a la terapéutica (108) (295). A este grupo pertenecen: Orosomucoide, ceruloplasmina, antitripsina, haptoglobina y alfa-1-glicoproteína ácida. Según los autores consultados (133) no existen diferencias significativas al comparar niveles séricos de estas proteínas de fase aguda entre pacientes con neoplasias malignas de pulmón y pacientes con patología pulmonar benigna. Ambos grupos sin embargo presentan un incremento significativo comparado con los niveles obtenidos en el grupo control sano. Recientemente ha aumentado el interés por el uso de estas proteínas de fase aguda, en concreto alfa-1-glicoproteína ácida, para control de seguimiento de sus niveles plasmáticos durante el tratamiento antineoplásico (276) (183) (108).

## **C.-OTROS MARCADORES**

### **1.-COBRE (CU)**

Está presente en los enzimas que intervienen en los procesos de oxidación, como la tirosinasa, ceruloplasmina, amino-oxidasa, citocromo-oxidasa y en la cadena respiratoria (201). Han sido descritos aumentos en la concentración sérica de cobre en pacientes afectos de carcinoma broncogénico (172) (75), con relación directa entre sus niveles y la progresión de la enfermedad (182) (153)

### **2.-ZINC (ZN)**

Forma parte de más de 200 sistemas enzimáticos entre los cuales se encuentra la anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, carboxipeptidasa y leucin-aminopeptidasa. Se halla relacionado con el proceso de síntesis proteica, estabilización de la membrana celular (63) y síntesis del DNA y RNA (124). En pacientes con cáncer de pulmón, los niveles séricos de este metal sufren descenso respecto a la población general (320) (75).

No sólo incluimos en este apartado los metales como el cobre y el zinc, sino también otras muchas sustancias descritas como Marcadores Tumorales y que, no pertenecen a ninguna de las clasificaciones anteriores, ó bien aunque pertenezcan a alguna de ellas, han tenido una difusión muy escasa. Entre ellas se encuentran las Tetraciclinas marcadas con Tc-99 (238), la transformación de 2,2-difluorospermidina en 6,6-difluorospermidina y 6,6-difluorospermina (74)(288), la porción NH<sub>2</sub>-terminal de la Pro-opiomelanocortina (113), la Vimentina, la Pseudouridina (322), las Neurofisininas (242), las Prostaglandinas (138), los gangliósidos como el Fuc GM1, la Colinesterasa sérica, la Inmunoperoxidasa Neuroendocrina, la Sinaptofisina y Cromogranina A (87) (94) (165), la Catepsina-B y la Neopterina (336), la Fibronectina, la Proteína Pituitaria 7B2 (154), la isoenzima plasmática de la Glutathion S-Transferasa (90)(151), la Proteína Asociada al Cáncer de Pulmón (LCAP), la Enzima Convertidora de Angiotensina (22)(70), el Acido Siálico unido a Lípidos, los Epítomos "sialyl Lex" y "sialyl Lea" medidos con los anticuerpos monoclonales KM-93 y KM-231 respectivamente (140)(305), la Sialyltransferasa (6) y otras variaciones del Antígeno de la Carbohidrasa no descritos previamente como el CA 153 ó el CA 130 (211) y la Toxina Tetánica (141).

### **III. DIAGNOSTICO PRECOZ**

Ya hemos comentado que el cáncer de pulmón es una de las neoplasias más frecuentes, siendo la primera causa de muerte por cáncer en el varón en todos los países de Europa (332), con una supervivencia global que no supera el 10-13% . Su alta mortalidad se relaciona con el bajo índice de reseccabilidad en el momento del diagnóstico, con un porcentaje inferior al 40%. Ya que el único tratamiento curativo es el quirúrgico, hay que destacar la importancia del diagnóstico precoz, en estadios poco avanzados que permitan la reseccabilidad, la cual depende directamente de la invasión local, la existencia de afectación ganglionar y de la presencia de metástasis (248).

Para mejorar esta supervivencia, las soluciones pueden ir encaminadas hacia la prevención de los factores de riesgo, el principal de ellos abandonar el hábito de fumar; hacia el desarrollo de nuevas medidas terapéuticas más efectivas como la inmunoterapia con la aplicación terapéutica de los anticuerpos monoclonales, y fundamentalmente hacia el diagnóstico precoz cuyo objetivo final ha de ser reducir la mortalidad descubriendo el tumor en una fase temprana y tratandolo con resección radical (21).

Ya que la radiografía de tórax muestra anomalías que generalmente preceden al desarrollo de los síntomas, ha sido utilizada como método de detección

precoz. A pesar de ello, los resultados iniciales fueron desalentadores: Gilbertsen en 1964 presenta un sólo caso de carcinoma de 5.378 radiografías examinadas; Virtama en 1962 presenta un porcentaje de detección del 0.4%. que en sujetos mayores de 60 años alcanzaba el 9.8%.

Esta idea del diagnóstico precoz fué posteriormente desarrollada por estudios radiológicos periódicos en el Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project (44) con la intención de estudiar sujetos varones de edad superior a 45 años durante 10 años, mediante un cuestionario de signos y síntomas respiratorios y realizando radiografías de tórax cada 6 meses. Los resultados eran poco alentadores con una supervivencia global del 15%, aunque este bajo índice estaba gravado con una alta mortalidad postoperatoria (44) (48). Las conclusiones de este estudio fueron que el screening radiológico no contribuía a resolver el problema del cáncer de pulmón (343).

Posteriormente, en 1970 se estableció un nuevo protocolo de screening en el que participaron tres instituciones: Mayo Clinic, Sloan-Kettering y Johns Hopkins con el objetivo de determinar si los exámenes sistemáticos periódicos de radiología y citología de esputo podían contribuir a reducir de forma significativa la mortalidad por cáncer de pulmón. Para ello se diseñó un estudio dirigido a población de riesgo, varones de más de 45 años, fumadores de más de 20 cigarrillos al día y con expectativa de vida superior a 5 años. Este tipo de programas de screening han de

cumplir una serie de requisitos: ir dirigidos a una población de riesgo, como ya hemos comentado y que además sirva para modificar esta situación (abandonar el hábito de fumar); Aceptación del programa por parte del sujeto; No incluir individuos que puedan ser estudiados en otro hospital; Deben detectarse más estadios iniciales que si no se hiciera el screening; El tratamiento de los casos detectados debe ser inmediato y correcto y finalmente el programa debe producir beneficios tangibles, en este caso disminuir de forma significativa el índice de mortalidad.

Otra cuestión a tener en cuenta es el tipo de método utilizado. En este programa la citología complementa al uso de la radiografía, ya que ésta última ofrece mejores resultados en los tumores periféricos, mientras que la citología es más eficaz en las neoplasias de bronquios grandes, con la ventaja de que la gran mayoría en esta localización son tumores Epidermoides de crecimiento lento (350). En cuanto a la utilización únicamente de la citología de esputo, no ha sido recomendada como procedimiento de screening de la población general (302).

Los resultados obtenidos en este programa de screening han sido positivos en cuanto a obtener una mayor supervivencia en los casos detectados (218). En el screening inicial se detectó una prevalencia del 8.3%. De estos casos, el 65% fueron detectados por radiografía solamente, el 19% por citología y el 16% por ambas modalidades. Por tipos histológicos el más beneficiado ha sido el

Epidermoide (324) y el que menos éxito ha obtenido es el Oat-Cell por su rápida evolución. Para los tipos histológicos Adenocarcinoma y de Células Grandes ha habido una gran diferencia de número de casos en cada institución, que finalmente se achacó a los diferentes criterios anatomopatológicos para que el tumor fuese incluido en un tipo o en otro (102).

A pesar de la importancia de estos programas que permiten un diagnóstico precoz en una enfermedad de tan alta mortalidad no se desarrollan en nuestro medio con la amplitud que sería de desear, posiblemente por la complejidad del mismo y por el alto coste económico del que sólo se beneficia la población estudiada. Por ello habría que desarrollar otro tipo de programas que se pudieran aplicar a más amplias poblaciones seleccionando entre los sujetos aquellos de mayor probabilidad de riesgo.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## **I. HIPOTESIS DE TRABAJO**

Una vez revisada la importancia del cáncer de pulmón, tanto desde el punto de vista epidemiológico, ya que constituye la segunda neoplasia en cuanto a incidencia mundial y la primera causa de muerte por cáncer en el varón, como desde el punto de vista de su terapéutica, en la que es preciso considerar que el tratamiento quirúrgico es, hoy día, el único curativo, y que añadido a su alta prevalencia, más del 50% de los casos son irreseables en el momento del diagnóstico, parece obvia la necesidad de realizar un diagnóstico más precoz en estos pacientes, que permita la detección del tumor en un estadio más inicial subsidiario de un tratamiento quirúrgico con intención curativa.

A este respecto se desarrollaron programas de screening de la población general como el llevado a cabo por la Mayo Clinic en 1970 junto con el Sloan Kettering y la Johns Hopkins basados en la realización de radiografía de tórax y la citología de esputo, y dirigido a población de riesgo, consiguiendo con ello disminuir la mortalidad al detectar un mayor número de pacientes en estadios precoces, que pueden beneficiarse de la cirugía con carácter curativo.

Por otra parte podemos pensar que los marcadores tumorales, sustancias utilizadas hasta ahora fundamentalmente en el seguimiento de los pacientes monitorizando sus niveles séricos mediante determinaciones seriadas, podrian ser de utilidad en el diagnóstico del paciente con carcinoma broncogénico. Hasta ahora, las aplicaciones que se pueden obtener de la determinación de estos M.T. han ido dirigidas al diagnóstico del tipo histológico, de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico así como en el control del tratamiento y de las posibles recidivas y/o metástasis.

En la actualidad asistimos a un progresivo desarrollo en el número de sustancias que se utilizan como marcadores tumorales, por ello es necesaria una metodología estricta tanto en la técnica de extracción y determinación analítica, como en su correlación clínica, estableciendo sus valores normales, el nivel que pueden alcanzar en situaciones fisiológicas o en determinadas patologías benignas y el comportamiento que presenta tanto en el tumor que se estudia como en otras neoplasias. Los marcadores utilizados hasta el momento en la practica diaria han mostrado una utilidad limitada tanto en el estudio inicial del enfermo con cáncer de pulmón como en el seguimiento tras el tratamiento. Las nuevas tendencias deben ir encaminadas a la identificación de nuevos marcadores o de nuevas técnicas analíticas (Determinacion de marcadores mediante el uso de Anticuerpos Monoclonales) ó bien a la asociación de otros considerados como tradicionales, de

tal forma que se obtenga una mayor rentabilidad.

En este sentido ha sido de gran ayuda la mayor facilidad de acceso para el clínico a ciertos procedimientos estadísticos sofisticados como el análisis multivariante, y que a la vez proporcionan una información más ajustada del valor real de los marcadores tumorales en la patología neoplásica.

Este estudio se ha basado en estos nuevos procedimientos, utilizando los anticuerpos monoclonales para realizar determinaciones séricas de marcadores tumorales, tanto en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, como en sujetos controles sanos y en pacientes diagnosticados de otras patologías pulmonares no neoplásicas, con el objetivo de intentar determinar qué marcador o asociación de marcadores resulta útil para diferenciar entre sujetos con cáncer y sujetos sin enfermedad neoplásica. Una vez determinado el ó los marcadores útiles, se intenta establecer mediante un análisis de regresión logística, la aportación de cada uno de ellos al diagnóstico, con un objetivo final: comprobar si se puede determinar la probabilidad de que un sujeto padezca cáncer de pulmón a partir de los resultados obtenidos al realizar la determinación sérica de los marcadores tumorales seleccionados. De esta forma podría aplicarse a poblaciones de riesgo, fundamentalmente varones fumadores mayores de 45 años, para realizar los procedimientos diagnósticos más complejos sólo en aquellos que presentaran una mayor probabilidad de padecer cáncer de pulmón.

## **II. OBJETIVOS**

Con el objeto de estudiar la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico inicial del paciente portador de un cáncer de pulmón en el presente trabajo se plantean los siguientes objetivos:

1.-Analizar la concentración sérica de ciertos marcadores tumorales en pacientes con carcinoma broncogénico, así como en pacientes diagnosticados de patología benigna pulmonar y en sujetos controles sanos.

2.-Comparar los resultados obtenidos en los pacientes con cáncer de pulmón, respecto a los hallados en pacientes portadores de patología pulmonar benigna, así como en sujetos control sanos.

3.-Determinar qué marcador o qué combinación de marcadores ofrece una mayor capacidad para discriminar entre sujetos con cáncer de pulmón y sujetos sin cáncer de pulmón.

4.-Aplicar el procedimiento de regresión logística, para traducir tales hallazgos en una fórmula matemática, aplicable en cada enfermo individualizadamente, y que informe de la probabilidad de presentar una neoplasia pulmonar en base a los resultados de los marcadores tumorales.

5.-Validar los resultados obtenidos con la aplicación de esta fórmula a nuestra serie de pacientes con el fin de obtener la sensibilidad y especificidad de este procedimiento.

## **PACIENTES Y METODOS**

## I. PACIENTES

Nuestra serie está formada por 445 pacientes divididos en dos grupos:

(GRAFICA 1)

### GRUPO A: CONTROL

Está formado a su vez por dos subgrupos: sujetos controles sanos y pacientes con patología benigna pulmonar.

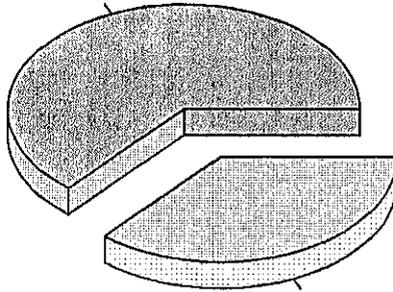
#### **A1.-CONTROLES SANOS**

Lo constituyen 231 pacientes (50.2%) de los cuales 116 (50.2%) son varones y 115 (49.7%) son mujeres, ingresados en el Hospital para procedimientos de cirugía menor como herniorrafias, colecistectomía por colelitiasis simple, hemorroidectomía y voluntarios sanos. En este grupo sólo se han incluido pacientes sin antecedentes patológicos excepto el que motiva su intervención quirúrgica, con analítica básica normal y sin alteraciones patológicas en el resto de exámenes complementarios que constituyen el preoperatorio (GRAFICA 2).

## Grafica 1

### Pacientes

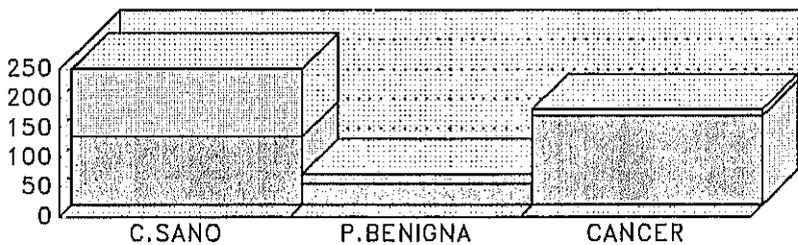
**CONTROL 283**  
**64%**



**CANCER 162**  
**36%**

## Gráfica 2

### Clasificación de Pacientes



	C.SANO	P.BENIGNA	CANCER
Mujeres	115	16	11
Varones	116	36	151

Varones
  Mujeres

## **A2.-PATOLOGIA BENIGNA PULMONAR**

Está formado por 52 pacientes (11.6%) de los cuales 36 son varones (69.2%) y 16 mujeres (30.7%) diagnosticados de procesos benignos pulmonares con confirmación anatomopatológica tras una intervención quirúrgica que se ha realizado con fines diagnóstico-terapéuticos. Entre las patologías incluidas se encuentran Neumotórax, Abscesos Pulmonares, Tuberculomas, Empiemas, Quistes Broncogénicos y Biopsias Pulmonares por Fibrosis Idiopática. En todos los casos se ha descartado malignidad tras el estudio anatomopatológico (GRAFICA 2).

**GRUPO B: CANCER DE PULMON**

Lo integran 162 pacientes (36.4%) con confirmación de Carcinoma Broncogénico por estudio de la pieza de resección quirúrgica, por biopsia endoscópica o por punción transparietal. Está formado por 151 varones (93.2%) y 11 mujeres (6.7%) (GRAFICA 2).

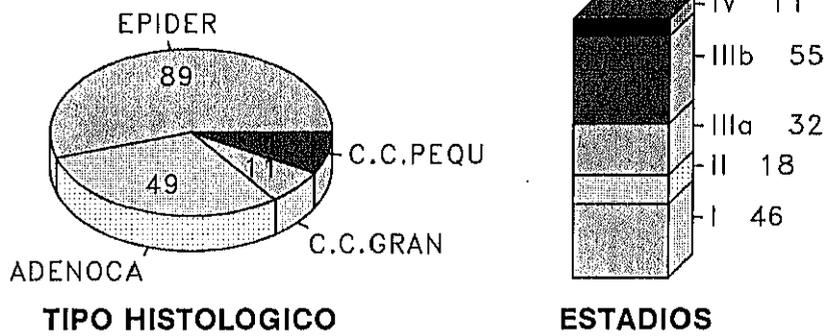
El diagnóstico anatomopatológico definitivo ha sido (GRAFICA 3):

- Carcinoma Epidermoide.....89 (54.9%)
- Adenocarcinoma.....49 (30.2%)
- Carcinoma de Celulas Grandes.....11 (6.7%)
- Carcinoma de celulas pequeñas (SCLC).....13 (8.0%)

Han sido clasificados por su grado de extensión en (GRAFICA 3):

- Estadio I.....46 (28.3%)
- Estadio II.....18 (11.1%)
- Estadio IIIA.....32 (19.7%)
- Estadio IIIB.....55 (33.9%)
- Estadio IV.....11 (06.7%)

# Gráfica 3 Cáncer de Pulmón



Distribución de Pacientes

## II. METODOS

### METODO ANALITICO :

Se ha procedido a extracción de una muestra de sangre (10 cc) en todos los pacientes incluidos en los tres grupos. La extracción se ha realizado por la mañana (8-9 A.M.) previa a cualquier tratamiento médico-quirúrgico, encontrándose el paciente en situación de ayuno.

La muestra obtenida de sangre venosa con jeringa de plástico, ha sido transferida a tubo de vidrio. Una vez coagulada se ha centrifugado a 2000 r.p.m. para obtener el suero. Aquellas muestras que no han sido procesadas en el momento, se conservan para estudio posterior a 4° C.

Hemos determinado en los tres grupos de pacientes los siguientes marcadores tumorales:

### **1º-COCIENTE COBRE/ZINC**

Se ha determinado mediante Espectrofotometría de Absorción Atómica (E.A.A.), utilizando como reactivos soluciones acuosas de 1.000 ng/ml\*\* para cada uno de los metales. Los sueros problema se diluyen en proporción 1/5 y se aspiran en llama.

### **2º-ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO**

La técnica analítica seguida ha sido enzimo-inmuno análisis en fase sólida, utilizando equipos de Kits comerciales Roche y Abbot incluyendo el empleo de anticuerpos monoclonales. Las muestras del paciente (suero o plasma) se incuban en un sólo paso, y simultaneamente, con las bolas portadoras de anti-CEA monoclonal de ratón y con el anti-CEA peroxidasa de carnero. El CEA es ligado a las bolas y el anti-CEA peroxidasa es ligado al CEA. Tras el lavado las bolas son incubadas con un substrato enzimático a fin de desarrollar un color que es una medida del anti-CEA peroxidasa ligado en la reacción. La intensidad del color formado en la reacción enzimática se lee a 492 nm y da una relación directa con la concentración de CEA de la muestra. La curva standar se obtiene disponiendo las concentraciones de CEA de los standars frente a la absorbancia. Utilizando un fotómetro EIA Roche los valores de las muestras se calculan automáticamente.

Ha sido descrito un "cut-point" para el 50, 80 y 90% de la población general de 0'6 ng/ml, 1'4 ng/ml y 2'1 ng/ml con una Sensibilidad y Especificidad respectivamente de 87-49%, 82-80% y 71-89%. En sujetos con Patología Benigna Pulmonar los "cut-point" correspondientes son de 2'5ng/ml, 4'1 ng/ml y 5'0 ng/ml para una Sensibilidad y Especificidad respectivamente de 71-53%, 38-81% y 34-90%.

### **3º-FOSFOHEXOSA ISOMERASA**

Se ha determinado mediante técnica enzimática con el Kits comercial Behring utilizando como muestra suero fresco no hemolizado que se mezcla con 5 ml de Tampón y con la mezcla reactiva (substrato-enzima) disolviendo completamente el liofilizado. El margen de normalidad en suero llega a 110 U/l (+37° C).

### **4º-ALFA FETOPROTEINA (AFP).**

Utilizamos el test ABBOT AFP-EIA Monoclonal que es un inmunoensayo enzimático de fase sólida bilocular. Las esferas recubiertas de anti-AFP (ratón-monoclonal) se incuban con las muestras (estándares control y muestras a analizar) y luego con un conjugado anti-AFP (anti-AFP conjugado con peroxidasa de rábano picante). El determinante antigénico del anticuerpo monoclonal de la esfera es

diferente al determinante del anticuerpo monoclonal del conjugado. La unión de la AFP con el anticuerpo de las esferas no compite con la unión al anticuerpo del conjugado, de manera tal que ambos pueden estar presentes simultáneamente en el mismo medio de incubación. La AFP presente en la muestra se unirá a ambos anticuerpos anti-AFP, de la esfera y del conjugado anti-AFP.

El material no unido se elimina por lavado de las esferas. Estas se incuban a continuación con la solución de sustrato de o-fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno. La reacción de la solución del sustrato OPD con la peroxidasa de rábano picante produce un color amarillo-anaranjado. La intensidad del color alcanzado es proporcional a la concentración de AFP en la muestra analizada dentro del rango de trabajo usado en el ensayo. La reacción enzimática se suspende por la adición de ácido sulfúrico 1N y la intensidad del color desarrollado se lee usando un espectrofotómetro colocado a 492 nm. Los resultados presentados en la literatura (185) indican un "cut-point" para el 50, 80 y 90% de la población sana de 2'4 ng/ml, 5'3 ng/ml y 7'1 ng/ml con una Sensibilidad y Especificidad respectivamente del 56-49%, 16-80% y 9-91%. En sujetos con patología Benigna Pulmonar los valores descritos correspondientes son de 2'8 ng/ml, 5'7 ng/ml y 7'8 ng/ml con una Sensibilidad y Especificidad del 49-50%, 13-79% y 9-90%.

El valor de referencia aportado por la casa comercial indica que el 99,5% de los sujetos sanos presentan valores de AFP sérica inferiores a 7 ng/ml, por tanto este ha sido nuestro valor de referencia.

### **5°-CARBOHIDRATO ANTIGENO CIRCULANTE 12.5 (CA 125)**

Usamos para su determinación sérica el CA 125 EIA "Roche" que es un enzimoimmunoensayo de una sólo etapa en fase sólida, basado en la técnica del sandwich. Un anticuerpo monoclonal de ratón contra CA 125 está fijado a una fase sólida (bola). El mismo anticuerpo ligado covalentemente a la peroxidasa de rábano picante (POD) sirve de agente revelador. Las muestras y los standars de CA 125 se incuban en una sólo etapa con las bolas y el agente revelador. El CA 125 queda fijado y al mismo tiempo marcado de acuerdo con el esquema siguiente:

(Bola anti-CA 125)-(Antígeno CA 125)-(Anti-CA 125-POD)

Tras el lavado las bolas se incuban con una solución de substrato enzimático. La coloración resultante es proporcional a la enzima fijada o al antígeno fijado. Tras la interrupción de la reacción enzimática, se mide la absorbancia a 492 nm, que es una medida directa de la concentración de CA 125. Los valores de las muestras se determinan a través de una curva de referencia que se obtiene trazando la absorbancia en función de la concentración de CA 125. Utilizando un fotómetro estos valores se calculan automáticamente.

Presenta un valor medio en donantes sanos de 6 U/ml. Los percentiles 95 y 98 son de 25 y 52 U/ml respectivamente.

### **6°-FERRITINA**

Se ha determinado mediante Enzimo-inmuno análisis con Kits Behring. La Ferritina de la muestra reacciona simultáneamente con los anticuerpos ligados a la fase fija así como con el conjugado anticuerpo-peroxidasa. Después del lavado del pocillo se determina la actividad enzimática de la peroxidasa fijada en sus paredes. La transformación enzimática del peróxido de hidrógeno y del cromógeno se interrumpe con el agregado de ácido sulfúrico diluido.

La extinción medida a 492 nm es directamente proporcional a la concentración de ferritina de la muestra.

En el caso de este marcador el "cut-point" para el 50, 80 y 90% de la población sana es de 94'0 ng/ml, 164'0 ng/ml y 243'0 ng/ml para una Sensibilidad y Especificidad respectivamente del 97-48%, 88-80% y 78-91% , que en el caso de la población con Patología Benigna Pulmonar aumenta a 258'0 ng/ml, 443'0 ng/ml y 677'0 ng/ml para una Sensibilidad y Especificidad respectivamente del 71-50%, 35-81% y 16-90%

### **7°-CARBOHIDRATO ANTIGENO CIRCULANTE 50. (CA 50)**

Se ha determinado la concentración sérica mediante el Kit Delfia CA 50, que es un fluorométrico-inmunoensayo en fase sólida basado en el principio "sandwich". En individuos sanos, el 84.8% de las determinaciones séricas se encuentran por debajo de 8 U/ml, por tanto este ha sido nuestro valor de referencia.

### **8°-ENOLASA (NSE)**

Hemos utilizado para la determinación sérica de NSE el Kits NSE EIA "Roche" que es un enzimoimmunoensayo en fase sólida basado en el principio "sandwich". En este ensayo se utilizan anticuerpos monoclonales anti-NSE altamente específicos inmovilizados en una bola de poliestireno y anticuerpos policlonales de conejo.

Las muestras de suero se incuban en un paso con bolas cargadas de anticuerpos monoclonales anti-NSE de ratón y anticuerpos anti-NSE de conejo. Durante la incubación, la NSE reacciona simultáneamente con anticuerpos monoclonales fijados a la bola y con anticuerpos de ratón, formando así un sandwich. Después de la primera incubación las bolas se lavan, para eliminar los anticuerpos de conejo no ligados, y se incuban de nuevo con anticuerpos de cabra, altamente purificados, antiinmunoglobulina de conejo conjugada con peroxidasa de

rábano picante. En este paso, el conjugado de anticuerpos de cabra y peroxidasa de rábano picante se une a los anticuerpos de conejo ya fijados a las bolas por NSE. Tras esta etapa las bolas se vuelven a lavar para eliminar los anticuerpos no ligados y el conjugado enzimático, siendo luego incubadas con substrato enzimático y solución de cromógeno. Se desarrolla una coloración directamente proporcional a la cantidad de NSE contenida en la muestra.

La Sensibilidad analítica del método NSE RIA "Roche" es aproximadamente de 1 ng/ml de NSE. La Sensibilidad se define como la concentración que se halla 2 desviaciones tipo por encima del standar 0 ng/ml analizando en replicaciones de 10. En la población general el 50% presenta un "cut-point" de 9'7 ng/ml para una Sensibilidad del 44% y una Especificidad del 51%, el 80% lo presenta en 12'4 ng/ml con una Sensibilidad y Especificidad respectivamente del 57 y 80% y el 90% presenta un "cut-point" de 14'9 ng/ml para una Sensibilidad del 35% y una Especificidad del 91%.

En sujetos con Patología Benigna Pulmonar los "cut-point" para el 50, 80 y 90% de la población son 6'7 ng/ml, 11'0 ng/ml y 14'2 ng/ml con una Sensibilidad y Especificidad respectivamente del 85-49%, 63-81% y 38-90% (185).

**9º-ANTIGENO DEL CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS (SCC)**

Se ha utilizado el Kit de diagnóstico ABBOT SCC RIABEAD que es un test de radioinmunoensayo de fase sólida, basado en el principio "sandwich". Las muestras se incuban simultáneamente con esferas recubiertas de anti-SCCAg (ratón, monoclonal) y con anti-SCCAg (ratón, monoclonal) recubierto con I 125. El anticuerpo de la fase sólida y el anticuerpo marcado reconocen epítomos diferentes en la molécula de SCC. Durante esta incubación, tanto el anticuerpo inmovilizado como el anticuerpo marcado se unen al SCC formando un "sandwich".

Los materiales no unidos se eliminan por aspiración y las esferas se lavan con agua desionizada o con agua destilada. La radioactividad unida a las esferas se mide en un contador gamma. La radioactividad unida es directamente proporcional a la cantidad de SCC en la muestra, dentro del margen de trabajo del ensayo. La distribución de valores de SCC recomendados indica que el 95% de sujetos sanos presentan niveles inferiores a 1,5 ng/ml, por tanto este ha sido nuestro valor de referencia (2).

**METODO ESTADISTICO :****A.-ESTADISTICA DESCRIPTIVA**

De todas las variables cuantitativas hemos calculado la media, desviación típica, tamaño, error estandar y valores mínimo y máximo. En aquellas variables no paramétricas de la muestra, se ha calculado la mediana y el rango. Las variables cualitativas se han caracterizado por sus frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

**B.-ESTADISTICA ANALITICA UNIVARIANTE**

El ajuste de las variables a la normal se ha realizado mediante el test de Shapiro-Wilks. Al ser significativamente diferentes en su distribución a la curva de Gauss, se utilizaron pruebas no paramétricas de homogeneidad de más de dos muestras (Test de Kruskall Wallis); En aquellas que han resultado significativas empleamos técnicas de comparación múltiple a posteriori (Test de Schaffé) entre los tres grupos analizados: Patología Benigna Pulmonar, Controles Sanos y Cáncer de pulmón.

A la vista de los resultados obtenidos, se han agrupado los pacientes controles sanos y los pacientes diagnosticados de patología benigna pulmonar para enfrentarlos al grupo de sujetos con cáncer de pulmón mediante el Test de Mann-Whitney.

Con estas pruebas se han seleccionado inicialmente las variables que tienen un comportamiento significativamente diferente en ambos grupos.

### **C.-ANALISIS ESTADISTICO MULTIVARIANTE**

Vamos a utilizar la Prueba de Regresión Logística (Transformación Logit) para variables de respuesta binaria:

$$\text{logit}(p) = \log(p/1-p) = \text{alfa} + \text{beta}'x$$

El análisis de máxima verosimilitud para el cálculo de los parámetros estimados utiliza el algoritmo IRLS (Iteratively Reweighted Least Squares).

Para establecer la fijación del modelo vamos a utilizar tres criterios:

1º -2 log likelihood

2º Criterio de Información de Akaike (AIC)

3º Criterio de Schwartz

La homogeneidad del modelo la vamos a basar en dos pruebas:

1° Score test.

2° Test de Hosner-Lemeshow de bondad de ajuste en modelos n-asintóticos.

La prueba en la que hemos basado el cálculo de los residuales ha sido  $\chi^2$ , así como por el cálculo de las variables individuales que no estaban en el modelo.

El procedimiento utilizado para la creación del modelo ha sido el de "Stepwise", en el que se parte de una constante, introduciéndose en cada paso la variable más significativa de las que están fuera. Una vez han entrado se verifica si la variable se mantiene mediante el test de Wald, y si es así, se recalculan de nuevo las variables externas para seleccionar la más significativa que cumpla el criterio de entrada. Este paso se va repitiendo sucesivamente hasta que sólo quedan fuera del modelo las variables que no cumplen criterio de entrada.

En nuestro caso los criterios han sido: Chi-Cuadrado  $p < 0.05$  para entrar y test de Wald  $p < 0.05$  para mantenerse en el modelo. En cada paso de construcción, al incorporarse una nueva variable, se calcula la correlación entre las respuestas observadas y las probabilidades predichas mediante cuatro test:

1° Coeficiente de Contingencia "C".

2° La "D" de Sommers.

3° La Gamma de Goodman-Kruskal.

4° La Tau-A de Kendall.

El punto de corte para crear la tabla de clasificación se obtuvo mediante la técnica ROC (Receiving Operative Characteristics) y la tabla de contingencia de clasificación entre respuestas observadas y predichas fué corregida mediante la aproximación de Jackknife para reducir el sesgo de clasificar los mismos datos de los que ha derivado el criterio de clasificación. En esta tabla se calcularon la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

Tanto para los parámetros estimados como para la probabilidad predicha hemos calculado su error estandar, que nos permite extrapolar los datos a la población a través de su intervalo de confianza.

Las pruebas de Regresión Diagnóstica aplicadas han sido las desarrolladas por Pregibon:

1° Hat Matrix Diagonal.

2° Residuales de Pearson y de la Deviance.

3° D F Betas.

4° C y CBAR.

5° Diferencia en Chi-Cuadrado (DIFCHISQ) y

Diferencia en Deviance (DIFDEV).

Todas estas pruebas están documentadas en el manual SAS/STAT así como en la monografía técnica P-200 de SAS (289) (290).

**D.-METODOLOGIA INFORMATICA**

Los datos han sido procesados mediante el paquete de programa estadístico SAS versión 6.04 para PC. El ordenador utilizado ha sido un 486-40 MHZ PC compatible.

## **RESULTADOS**

## **I. DESCRIPTIVA DE LOS GRUPOS**

Nuestro estudio está compuesto por dos grupos de pacientes. El primero lo forman a su vez dos subpoblaciones: por una parte están los sujetos controles sanos y por otra los pacientes diagnosticados de patología benigna pulmonar. El segundo grupo lo constituyen los pacientes con carcinoma broncogénico. El motivo por el que hemos agrupado controles sanos y patología benigna pulmonar se debe a los primeros resultados obtenidos mediante el análisis de la varianza y la comparación de medias múltiple, de manera que para los marcadores analizados existen diferencias significativas al comparar entre sí el grupo cáncer de pulmón con el grupo control sano, comportándose de manera variable el grupo patología benigna pulmonar, que en algunos casos se diferencia significativamente del cáncer de pulmón y en otros casos se diferencia de los controles sanos como vamos a ver en las tablas siguientes, en las cuales se refleja un análisis de la varianza para cada marcador y a continuación una comparación de medias múltiple con el fin de establecer si existen diferencias significativas para cada marcador comparando entre sí controles sanos, patología benigna pulmonar y pacientes con cáncer de pulmón.

## 1°.-ANALISIS DE LA VARIANZA: COCIENTE CU/ZN

Variable	Control	Cancer	P. Benigna
Media	1,276	2,132	2,410
Desv. Tipica	0,330	0,770	4,218
Err. Est.	0,051	0,085	0,861
Mínimo	0,620	1,000	0,760
Máximo	2,200	6,000	22,000
Tamaño	42	82	24

Media global.....1.9345      Tamaño global.....148  
 Varianza Factorial....13.4309      Grados de libertad...2  
 Varianza residual.....3.1854      Grados de libertad.145

F experimental: 4.2164

**SIGNIFICATIVO  $p < 0.05$**

COMPARACION DE MEDIAS MULTIPLES VR = 3.1854 GL = 2.145

VARIABLE 1	CONTROL	CONTROL	CANCER
VARIABLE 2	CANCER	P. BENIGNA	P. BENIGNA
DIFERENCIA	-0,856	-1,134	-0,277
TAMAÑO 1	42	42	82
TAMAÑO 2	82	24	24
F	3,199	3,083	0,224
NIV. SIG.	P < 0,05	P < 0,05	NO

Existen diferencias al comparar el cociente Cu/Zn entre el grupo control y los que tienen patología benigna y respecto al cáncer de pulmón, pero no existe diferencia si comparamos entre sí la patología benigna y el cáncer de pulmón.

## 2°.-ANALISIS DE LA VARIANZA: CEA

Variable	Control	Cáncer	P. Benigna
Media	2,281	18,563	3,126
Desv. Tipica	1,029	84,909	2,136
Err. Est.	0,090	7,952	0,361
Mínimo	0,100	0,500	0,100
Máximo	6,100	862,800	8,100
Tamaño	129	114	35

Media global.....9'064      Tamaño global.....278  
 Varianza Factorial..8728'158      Grados de libertad.....2  
 Varianza residual...2963'528      Grados de libertad....275  
 F Experimental:      2'945

**CASI SIGNIFICATIVO  $p < 0.1$**

Por tanto hemos agrupado los pacientes con patología benigna pulmonar y los controles sanos para compararlos con el grupo de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón.

Variable	Control + P. Benig	Cáncer
Media	2,462	18,563
Desv. Tip.	1,379	84,909
Err. Est.	0,107	7,952
Tamaño	164	114

Diferencia.....-16'102      Err. Est.....7'953

**SIGNIFICATIVO  $p < 0'05$**

## 3.-ANALISIS DE LA VARIANZA: FOSFOHEXOSA ISOMERASA

Variable	Control	Cáncer	P. Benigna
Media	56,451	85,594	66,892
Desv. Tip.	24,243	62,697	41,400
Err. Est.	2,194	5,951	7,824
Mínimo	17,000	17,000	21,000
Máximo	150,000	504,000	236,000
Tamaño	122	111	28

Media global.....69'965      Tamaño global.....261  
 Varianza factorial..24829'173      Grados de libertad...2  
 Varianza residual....2131'011      Grados de libertad.258  
 F. Experimental: 11'6514  
**SIGNIFICATIVO  $p < 0'01$**

## COMPARACION DE MEDIAS MULTIPLE

Variable1	Control	Control	Cáncer
Variable 2	Cáncer	P. Benigna	P. Benigna
Diferencia	-29,143	-10'441	18,701
Tamaño 1	122	122	111
Tamaño 2	111	28	28
F	11,581	0,582	1,834
Niv. Sig.	$p < 0,01$	No	No

Por tanto sólo existe diferencia significativa al comparar el grupo cáncer de pulmón frente al grupo control sano.

## 4.-ANALISIS DE LA VARIANZA: ALFAFETOPROTEINA

Variable	Control	Cáncer	P. Benigna
Media	2,406	6,234	1,910
Desv. Tip.	2,033	14,723	2,714
Err. Est.	0,184	1,510	0,487
Mínimo	1,000	1,000	1,000
Máximo	9,200	130,800	9,300
Tamaño	121	95	31

Media global.....3'816      Tamaño global.....247  
 Varianza factorial...454'326      Grados de libertad.....2  
 Varianza residual.....86'455      Grados de libertad....244

F experimental 5'255

**SIGNIFICATIVO  $p < 0'01$**

## COMPARACION DE MEDIAS MULTIPLE

Variable 1	Control	Control	Cáncer
Variable 2	Cáncer	P. Benigna	P. Benigna
Diferencia	-3,828	0,496	4,324
Tamaño 1	121	121	95
Tamaño 2	95	31	31
F	4,509	0,035	2,527
Niv. Sig.	$p < 0,05$	No	$p < 0,1$

Por tanto vemos que no existe diferencia significativa al comparar entre sí los grupos control y patología benigna.

## 5.-ANALISIS DE LA VARIANZA : CA 125

Variable	Control	Cáncer	P. Benigna
Media	0,630	36,600	4,324
Desv. Tip.	1,581	76,587	5,752
Err. Est.	0,144	7,236	0,972
Mínimo	0,000	0,100	0,100
Máximo	11,000	508,000	23,500
Tamaño	120	112	35

Media global.....16'203    Tamaño global.....267  
 Varianza factorial....40318'634    Grados de libertad...2  
 Varianza residual.....2471'598    Grados de libertad.264  
 F experimental: 16'312  
**SIGNIFICATIVO  $p < 0'01$**

## COMPARACION DE MEDIAS MULTIPLE

Variable 1	Control	Control	Cáncer
Variable 2	Cáncer	P. Benigna	P. Benigna
Diferencia	-35,970	-3,694	32,275
Tamaño 1	120	120	112
Tamaño 2	112	35	35
F	15,163	0,074	5,619
Niv. Sig.	$p < 0,01$	No	$p < 0,01$

Con este marcador sucede al igual que con los previos, no existe diferencia significativa al comparar grupo control con patología benigna.

## 6.-ANALISIS DE LA VARIANZA: FERRITINA

Variable	Control	Cáncer	P. Benigna
Media	95,127	308,625	257,760
Desv. Tip.	61,486	224,427	231,260
Err. Est.	6,410	21,398	40,257
Mínimo	2,890	1,250	3,000
Máximo	290,000	850,300	850,000
Tamaño	92	110	33

Media global.....217'900      Tamaño global.....235  
 Varianza factorial...1172292'570      Grados de libertad.....2  
 Varianza residual.....32523'607      Grados de libertad...232

F experimental: 36'044

**SIGNIFICATIVO  $p < 0'01$**

## COMPARACION DE MEDIAS MULTIPLE

Variable 1	Control	Control	Cáncer
Variable 2	Cáncer	P. Benigna	P. Benigna
Diferencia	-213,498	-162,633	50,865
Tamaño 1	92	92	110
Tamaño 2	110	33	33
F	35,106	9,876	1,009
Niv. Sig.	$p < 0,01$	$p < 0,01$	No

Para este marcador no existen diferencias significativas al comparar cáncer con patología benigna.

**GRUPO A.-CONTROL + PATOLOGIA BENIGNA PULMONAR**

Está formado por 283 pacientes, 152 varones (53'7%) y 131 mujeres (46'2%) con una edad media de 56 años (r: 17-92). Los resultados han sido los siguientes:

Variable	Media	Dev.Tip.	Tamaño	Err.Est	Mínimo	Máximo
EDAD	56.05	13.578	283	0.812	17.00	92.0
CU/ZN	1.34	0.464	71	0.055	0.62	3.5
CEA	2.36	1.466	253	0.092	0.10	12.0
PHI	56.00	22.830	181	1.697	13.00	139.0
AFP	2.30	2.111	212	0.145	0.10	9.3
CA 125	2.01	4.828	182	0.357	0.10	44.1
FERR	138.70	150.163	161	11.834	2.89	850.0
CA 50	8.59	8.335	91	0.873	0.10	43.6
NSE	7.07	3.316	52	0.459	0.40	18.0
SCC	0.21	0.296	31	0.050	0.01	1.3

**GRUPO B.-CANCER DE PULMON**

Está constituido por 162 pacientes, 151 varones (93'2%) y 11 mujeres (6'7%), con una edad media de 63 años (r: 37-84). La distribución por estadios y la clasificación anatomopatológica ya ha sido descrita en material y métodos (GRAFICA 3). Los resultados son los siguientes:

Variable	Media	Desv.Tip	Tamaño	Err.Est	Mínimo	Máximo
EDAD	63'30	8'785	162	0'690	37'00	84'0
CU/ZN	2'05	0'774	91	0'081	0'70	6'0
CEA	15'42	41'655	162	3'272	0'10	262'8
PHI	71'82	38'995	145	3'238	9'10	240'0
AFP	4'96	12'445	132	1'083	0'10	130'8
CA 125	33'75	87'877	158	6'991	0'10	93'0
FERR	285'07	217'278	152	17'623	1'20	850'3
CA 50	15'68	16'305	63	2'054	0'10	64'0
NSE	10'66	7'792	62	0'989	0'10	36'3
SCC	3'73	7'254	37	1'192	0'02	42'0

## **II. VARIABLES CUANTITATIVAS. BONDAD DE AJUSTE A UNA NORMAL**

El paso siguiente ha sido analizar cada uno de estos marcadores tumorales mediante la prueba de KOLMOGOROV-SMIRNOV para calcular la bondad de ajuste a una normal.

### **1.-COCIENTE COBRE/ZINC**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0958..... $p < 0'1$

0'1068..... $p < 0'05$

Diferencia Máxima Observada.....0'1113

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS  $P < 0'05$

### **2.-C.E.A.**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0598..... $p < 0'1$

0'0667..... $p < 0'05$

Diferencia Máxima Observada.....0'4061

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS  $P < 0'05$

**3.-FOSFOHEXOSA ISOMERASA**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0675.....p < 0'1

0'0753.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'1053

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

**4.-ALFAPETOPROTEINA.**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0657.....p < 0'1

0'0733.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'2697

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

**5.-CA.125.**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0661.....p < 0'1

0'0737.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'3904

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

**6.-FERRITINA.**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0689.....p < 0'1

0'0768.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'1711

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

**7.-CA 50.**

Diferencia Máxima Teórica.....0'0983.....p < 0'1

0'1095.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'2032

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

**8.-ENOLASA.**

Diferencia Máxima Teórica.....0'1142.....p < 0'1

0'1273.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'1507

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

9.-SCC.

Diferencia Máxima Teórica.....0'1460.....p < 0'1

0'1624.....p < 0'05

Diferencia Máxima Observada.....0'3381

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS P < 0'05

### **III. ELECCION DE LA TECNICA**

Una vez obtenidos los resultados del análisis univariante se plantea la elección de la técnica multivariante más adecuada.

Las variables independientes que se destacaron como significativas son cuantitativas y de naturaleza no paramétrica ya que poseen un test de normalidad altamente significativo en casi todas las variables, con una  $p < 0.05$ .

Nuestro objetivo es poder discriminar entre pacientes con cáncer de pulmón y pacientes que no lo tienen. Para ello las dos técnicas más habituales son el Análisis Discriminante y la Regresión Logística. El Análisis Discriminante sería la más adecuada para las variables cuantitativas, pero en sus asunciones previas destaca la normalidad de las variables, que en nuestro caso se incumple.

La Regresión Logística se destaca como una de las funciones que mejor ajuste proporciona a las variables biológicas y puede ser utilizado tanto en variables cualitativas como cuantitativas, no precisando en estas últimas que asuman una distribución gaussiana. Por tanto elegimos esta técnica para ajustar los marcadores.

#### **IV. CRITERIOS PARA LA SELECCION DE MARCADORES**

Comenzamos con los valores de los 445 pacientes pero estos nueve marcadores que constituyen nuestro estudio no han podido ser determinados en todos los casos ya que han sido progresivamente incorporados a la batería conforme hemos ido disponiendo de los Kits comerciales. Por tanto hemos decidido seleccionar un conjunto de marcadores que han sido determinados en, al menos setenta pacientes de cada grupo: control-patología benigna por una parte y cancer de pulmón por otra, y a estos marcadores hemos añadido otro factor: la edad.

De esta forma hemos seleccionado los siguientes parámetros:

1.-Edad.

2.-Cociente Cu/Zn.

3.-CEA.

4.-PHI.

5.-AFP.

6.-CA125.

7.-FRR.

## **V. MODELOS CON LOS MARCADORES SELECCIONADOS**

### **A.-PRIMER MODELO**

Calculamos un primer modelo tentativo, formado por 126 pacientes en los cuales han sido determinados los siete marcadores previamente citados. De ellos entran, con estadístico de Wald y estadístico G significativo ( $P < 0.05$ ) los siguientes: CEA, CA 125, FERR y EDAD.

La AFP no se mantiene en el modelo al no ser significativo su estadístico de Wald, sin embargo su aportación sí es significativa ( $G = 5.3$  significativa con  $p < 0.05$ ). Quedan claramente fuera el cociente Cu/Zn y la PHI. De estos dos el cociente Cu/Zn fué uno de los menos testados por lo que, al no ser una variable que participe, si la excluimos de la condición inicial impuesta, podemos volver a seleccionar pacientes que en vez de las siete, tengan las seis restantes variables.

Una vez excluido el cociente Cu/Zn, quedan 229 pacientes con todos los marcadores determinados: CEA, CA125, FRR y edad. Se mantiene la PHI ya que su salida apenas mejora en número de elementos la muestra, al haber sido analizado en casi todos los pacientes, por lo que asumimos esta muestra como la definitiva del modelo.

**B.-SEGUNDO MODELO**

En este segundo modelo hemos contado con todos los marcadores previos excepto uno: el cociente CU/ZN que ha sido eliminado por ser uno de los dos que menos aporta, según hemos visto, junto con la PHI pero de ellos es el menos determinaciones tiene realizadas, y por tanto nos limita en cuanto al número de elementos de la muestra.

Así pues tenemos ahora 229 casos con los seis marcadores determinados: CEA, PHI, AFP, CA 125, FER y EDAD.

## VI. DESCRIPTIVA DEL MODELO SELECCIONADO

Está compuesto por 229 pacientes, 159 varones (69'43%) y 70 mujeres (30'56%), con una edad media de 60'7 años (r: 17-86). De ellos 111 (48'47%) pertenecen al Grupo A (Control) y 118 (51'52%) al Grupo B (Cáncer de Pulmón). (GRAFICA 4) . Los resultados han sido los siguientes:

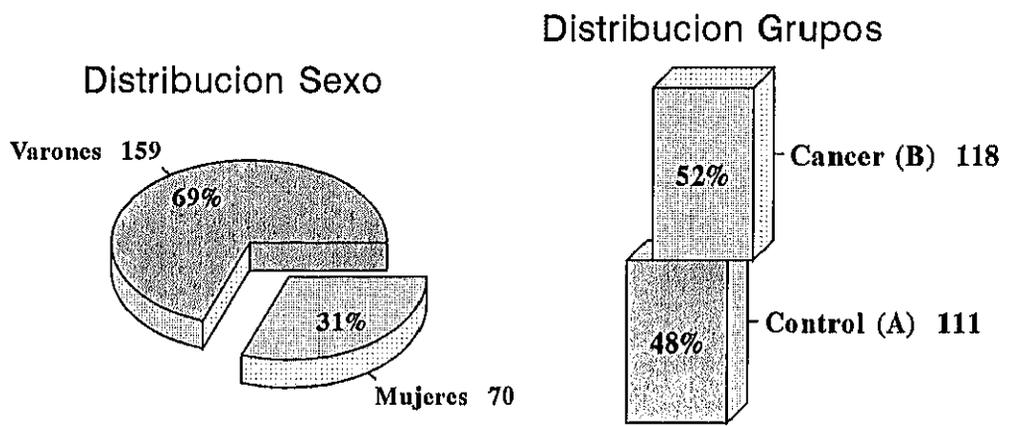
VARIABLE	MEDIA	DES.TIP	MEDIANA	Q3-Q1	MINIMO	MAXIMO
EDAD	60.79	10.87	61.00	13.0	17.0	86.0
CEA	8.20	26.34	2.99	3.1	0.1	226.0
PHI	64.01	32.34	58.00	4.2	13.0	194.0
AFP	3.98	9.61	2.2	4.3	0.1	130.0
CA125	20.36	73.02	1.30	13.6	0.1	967.9
FRR	207.61	197.57	130.00	228.0	1.2	850.3

El primer grupo está formado por 111 pacientes, 48 varones (43'24%) y 63 mujeres (56'75%). La edad media ha sido 57'8 años (r: 17-86). Consta de 80 controles sanos (72'07%) y 31 pacientes diagnosticados de Patología Benigna Pulmonar (27'92%)(GRAFICA 5) Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

GRUPO A: CONTROL

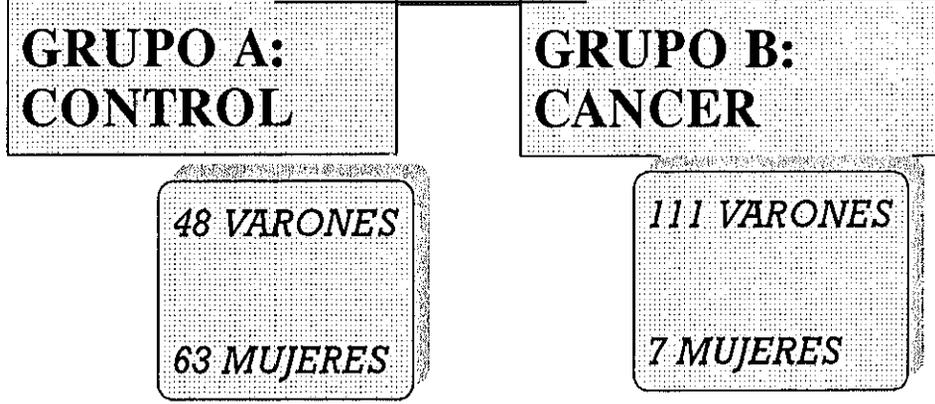
VARIABLE	MEDIA	DES.TIP	MEDIANA	Q3-Q1	MINIMO	MAXIMO
EDAD	57.80	12.04	58.0	16.0	17.0	86.0
CEA	2.42	1.67	2.1	1.5	0.1	12.0
PHI	56.38	24.67	53.0	32.0	13.0	139.0
AFP	2.54	2.19	2.2	3.3	0.1	9.3
CA125	2.25	5.70	0.1	1.9	0.1	44.1
FRR	137.47	160.67	81.0	90.7	2.8	850.0

**Gráfica 4**  
**Descriptiva del Modelo Seleccionado**  
 Edad Media: 60.7 (r=17-86)



**TOTAL PACIENTES: 229**

**Grafica 5**



**MEDIA 57.8 (17-86) MEDIA 63.6 (57-82)**

Nuestro segundo grupo, formado por los pacientes diagnosticados de Cáncer de Pulmón, consta de 111 varones (94'06%) y 7 mujeres (5'93%). La edad media es de 63'6 años (r:37-84). De ellos pertenecen al Estadio I: 36 (30'76%), al Estadio II: 14 (11'96%), al IIIa: 22 (18'80%), al IIIb: 40 (34'18) y al IV: 5 (4'27%) (GRAFICA 6).

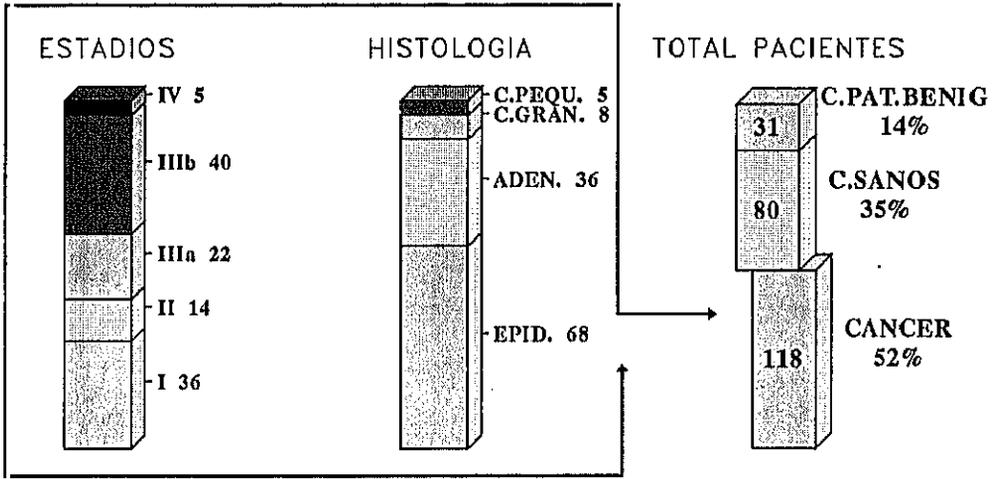
Por su estudio Anatomopatológico, son Epidermoides 68 (58'11%), Adenocarcinomas 36 (30'76%), de Células Grandes 8 (6'83%) y de Células Pequeñas 5 (4'27%) (GRAFICA 6).

#### GRUPO B.- CANCER DE PULMON

VARIABLE	MEDIA	DESV.TIP	MEDIANA	Q3-Q1	MINIMO	MAXIMO
EDAD	63.60	8.81	64.0	12.0	37.0	84.0
CEA	13.64	35.89	4.5	4.8	1.2	226.0
PHI	71.18	36.87	62.0	43.0	17.0	194.0
AFP	5.33	13.11	2.2	5.3	0.1	130.8
CA125	37.38	98.77	10.0	30.6	0.1	967.9
FRR	275.46	205.46	233.6	258.4	1.2	850.3

# Grafica 6

Descriptiva del grupo seleccionado



## **VII. PROCEDIMIENTO DE REGRESION LOGISTICA.**

Encaminado a la selección de los marcadores que más aportan al modelo y a la cuantificación de dicha aportación, para establecer finalmente una fórmula matemática que permita obtener la probabilidad de un sujeto de padecer Cáncer de Pulmón a partir de estos datos análiticos.

La variable a analizar mediante este procedimiento es el diagnóstico de cada sujeto: no tener Cáncer de Pulmón ó tener Cáncer de Pulmón. Por tanto llamaremos 1 a la primera posibilidad y 2 a la segunda. El número de observaciones realizadas es de 229. El procedimiento se inicia con el cálculo de la constante ó intersección y continúa eligiendo el marcador más útil, analizando los restantes para introducir en cada paso el siguiente de mayor aportación al modelo; así progresivamente se van incorporando marcadores hasta obtener la ecuación final.

En primer lugar calculamos el "Odds Ratio" sin ajustar de cada uno de los parámetros, con el fin de poder observar las variaciones con respecto a los "Odds Ratio" ajustados. El cálculo puede realizarse bien mediante el procedimiento de Mantel-Haenszel, o bien mediante la transformación logit. Utilizamos ésta última para hacer más homogéneo el análisis del modelo (TABLA IV)

TABLA IV

VARIA.	CONST.	EDAD	CEA	AFP	CA125	FRR	PHI
$\hat{B}$	0.0612	0.0545	0.5826	0.1027	0.1333	0.0046	0.0158
ErrEst	0.1322	0.0141	0.1007	0.0397	0.0258	0.0009	0.0048
OR		1.056	1.791	1.108	1.143	1.005	1.016
95%CI		1.027	1.470	1.025	1.086	1.003	1.006
		1.085	2.181	1.198	1.202	1.006	1.026
WALD	0.214	14.94	33.47	6.66	26.69	26.12	10.84
P	0.644	0.0001	0.0001	0.0097	0.0001	0.0001	0.009
Loglik	317.25	300.06	240.42	307.01	239.25	284.87	304.53
G		17.19	76.83	10.24	78.00	32.38	12.72
P		0.0001	0.0001	0.028	0.0001	0.0001	0.004

En este cuadro se indican los valores estimados de Beta, su Error Estandar, Odd Ratio, intervalo de confianza, Chi Cuadrado de Wald, valor de p de Chi Cuadrado, Máxima Verosimilitud, Estadístico G y valor de p del Estadístico G, de las variables cuando se aplica el test de Regresión Logística a cada parámetro de forma individualizada, es decir, sin controlar el resto de los factores.

Como se puede observar de forma individualizada todas las variables son significativas, destacando por su influencia sobre el estadístico "G" (Diferencia del "Log-Likelihood" con respecto a la Constante) y por orden de mayor a menor: CA 125, CEA, FERR Y EDAD, quedando después los marcadores PHI y AFP.

Con respecto al "Odds Ratio" sin ajustar, el marcador CEA (1.79) es cuantitativamente el mayor factor de riesgo para el diagnóstico, siendo el menor la FRR (1.005).

Una vez establecida la influencia de cada marcador de forma individualizada pasamos a la construcción del modelo multivariante, y para ello elegimos la técnica de "Stepwise".

El procedimiento completo puede observarse en el "anexo 1" las condiciones de entrada y salida de variables fué de  $p < 0.05$  para el estadístico de Wald. El resumen de estos valores se expone en la TABLA V

**TABLA V**

VALORES DE P DURANTE EL PROCESO DE SELECCION  
DE VARIABLES POR EL METODO "STEPWISE"

FASE	FRR	CA125	EDAD	CEA	AFP	PHI
0	0.0001	0.0003	0.0001	0.0012	0.0275	0.0005
1	0.0001*	0.0002	0.0002	0.0053	0.0542	0.0546
2	0.0002	0.0001	0.0002	0.0155	0.0136	0.9023
3	0.0001	0.0001	0.0002*	0.0036	0.0390	0.5142
4	0.0030*	0.0001	0.0001	0.0001	0.0216	0.3407
5	0.0041	0.0001	0.0001	0.0001	*0.1232*	-
6	0.0030*	0.0001	0.0001	0.0001	-	0.3407

El cuadro indica los resultados de aplicar el procedimiento Stepwise para seleccionar variables por el método de máxima verosimilitud. Se presentan los valores de  $p$  en cada paso; los valores a la derecha de la línea indican los valores de  $p$  de entrada al modelo (al menos  $p < 0'05$ ), y los de la izquierda son los valores de  $p$  del estadístico de Wald una vez que ya habían entrado en el modelo ( $p < 0'05$  para mantenerse y  $p > 0'05$  para salir).

Con asterisco se indica el mayor valor de  $p$  encontrado en el modelo a cada paso y que, al ser inferior a  $0'05$  se mantienen. Con doble asterisco se indican aquellas variables que, además de ser las mayores en el modelo en ese paso, superan el valor fijado y por tanto salen del modelo.

Así observamos que al igual que en el modelo 1 entran la FERR, CA125, EDAD Y CEA sucesivamente, en el paso 4 la variable AFP cumple el criterio de entrada ( $p = 0.0216 < 0.05$ ), por lo que entra en el modelo en el paso 5, pero una vez dentro no cumple el criterio para mantenerse ( $p = 0.1232 > 0.05$ ) y sale del modelo volviendo a la misma situación del paso 4. Como la variable que queda PHI no tiene un valor de  $p < 0.05$  el procedimiento se detiene (Paso 6) considerando que el modelo del paso 4 es el definitivo.

Los parámetros estimados Beta se exponen en el cuadro siguiente (TABLA VI), así como las modificaciones producidas en el estadístico "G", segundo criterio de significación para las variables del modelo.

**TABLA VI**  
**VALORES DE BETA Y "G" EN LA CONSTRUCCION DEL MODELO**

FASE	0	1	2	3	4
CONST.	0.0612	-0.8136	-1.4684	-5.6112	-8.8980
FERR		0.00456	0.00363	0.00375	0.00313
CA125			0.1185	0.1217	0.1363
EDAD				0.0668	0.0862
CEA					0.5724
LOG LIKEL	317.24	284.87	222.47	206.82	150.35
G		32.38	62.40	15.65	56.47
P		0.0001	0.0001	0.0001	0.0001

Como se puede apreciar la entrada de cada una de las variables también implica un cambio significativo en el estadístico G (Diferencia de los  $-2 \log$  likelihood, que equivale al parámetro Deviance) con respecto al paso anterior, indicando que la variable que entra explica de forma significativa una parte del modelo.

Por tanto el modelo final es el siguiente (TABLA VII):

TABLA VII

## MODELO FINAL

VARIABLE	$\hat{B}$	Err.Est( $\hat{B}$ )	Wald Chi-Cuadrado	P(Wald)
CONSTANTE	-8.898	1.6	30.9269	0.0001
EDAD	0.0862	0.0218	15.6589	0.0001
CEA	0.5724	0.1050	29.7287	0.0001
CA125	0.1363	0.0283	23.1787	0.0001
FRR	0.0031	0.0010	8.8011	0.0030

Para calcular el "Odds Ratio" ajustado al resto de los factores, calculamos  $e(B)$  en cada uno de ellos, así como de los respectivos errores standar para establecer el intervalo de confianza con un nivel de seguridad del 95%, obteniendo los siguientes valores que se comparan con los "Odds Ratio" no ajustados en el siguiente cuadro (TABLA VIII).

TABLA VIII

COMPARACION DE LOS ODDS-RATIO AJUSTADOS CON RESPECTO A LOS  
NO AJUSTADOS

VARIABLE	SIN AJUSTE		CON AJUSTE	
	ODD RATIO	95% CI	ODD RATIO	95% CI
EDAD	1.056	1.027-1.085	1.090	1.044-1.138
CEA	1.791	1.470-2.181	1.773	1.443-2.178
CA125	1.143	1.086-1.202	1.146	1.084-1.211
FRR	1.005	1.003-1.006	1.003	1.001-1.005

Los valores de Odd-Ratio no han sufrido apenas modificaciones lo que indica que probablemente no existe interacción con el resto de los factores.

Con respecto al ajuste del modelo, el "score test" indica un buen ajuste, con valores cercanos a 1.

Al ser un modelo "n-asintótico", el número de patrones posibles es similar a "n", una prueba más específica es la propuesta por Hosner-Lerveshow basada en distribuir la probabilidad obtenida en deciles y comparar el número de observaciones obtenidas frente a las esperadas mediante una distribución de Chi-Cuadrado con grados de libertad  $g-2$  ( $G$  = número de deciles) (TABLAS IX y X).

TABLA IX

## FRECUENCIAS OBSERVADAS

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
CP	0	1	3	8	6	15	17	23	23	22
C	22	23	20	14	18	8	5	1	0	0
T	22	24	23	22	24	23	22	24	23	22

TABLA X

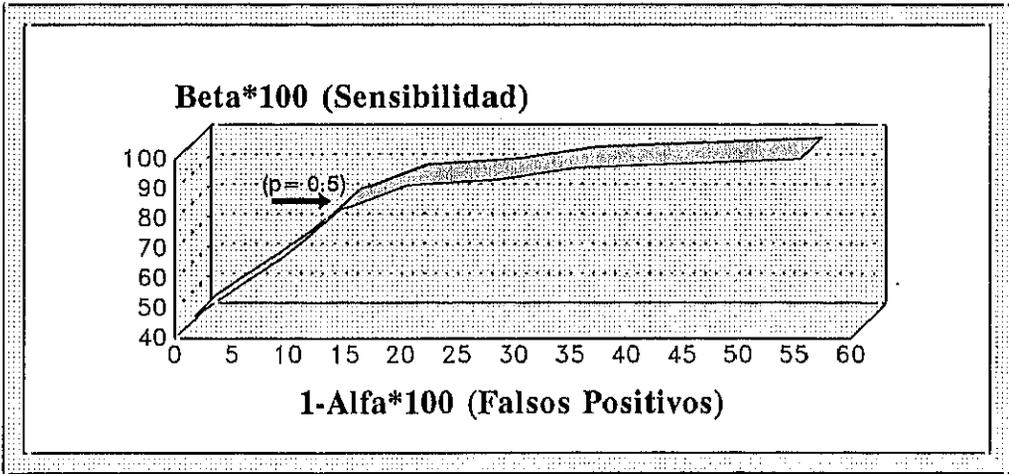
## FRECUENCIAS ESPERADAS

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
CP	0.58	1.56	2.65	4.47	9.27	14.5	17.5	22.4	22.8	22
C	21.4	22.4	20.5	17.5	14.7	8.48	4.41	1.52	0.11	0
T	22	24	23	22	24	23	22	24	23	22

TEST DE HOSMER LEMESHOW DE BONDAD DE AJUSTE DEL MODELO

CP = CANCER DE PULMON C = CONTROL T = TOTAL

**TABLA XI**  
ELECCION DEL PUNTO DE CORTE  
CURVA ROC



PUNTO SELECCIONADO P=0.5

### VIII. FORMULA PARA EL CALCULO DE LA PROBABILIDAD

Una vez comprobado el ajuste, podemos establecer las predicciones del modelo que siguen la expresión:

$$P = \frac{e(-8.898 + 0.0862 * edad + 0.5724 * CEA + 0.1363 * CA125 + 0.00313 * FER)}{1 + e(-8.898 + 0.0862 * edad + 0.5724 * CEA + 0.1363 * CA125 + 0.00313 * FER)}$$

Donde P es la probabilidad predecida por el modelo de tener cáncer de pulmón. Una vez calculada para todos los pacientes, así como el intervalo de confianza, se exponen en el apéndice final

Una primera forma de evaluar el modelo, es buscar un punto de corte en la probabilidad que nos permita calcular la Sensibilidad y Especificidad del modelo. Para ello mediante la técnica de construcción de curvas ROC establecemos el mejor punto que diferencia pacientes con cáncer (TABLA XI). Se demuestra que la mayor Sensibilidad y Especificidad se obtiene con  $p = 0.5$ , ya que la tabla de clasificación (a la cuál se le aplica la corrección de Jackkife para reducir el sesgo de clasificar los mismos datos que han dado lugar al criterio de clasificación) nos proporcionan los mayores valores de Sensibilidad y Especificidad, así como de observaciones correctamente clasificadas:

Con arreglo a los resultados de esta fórmula aplicada a nuestros 229 pacientes, la tabla de clasificación queda de la siguiente forma (TABLA XII):

TABLA XII

		PREDICHAS		
		CONTROL	CANCER	TOTAL
OBSERVADAS	CONTROL	93	18	111
	CANCER	17	101	118
	TOTAL	110	119	229

SENSIBILIDAD = 83'8%

ESPECIFICIDAD = 85'6%

CORRECCION = 84'7%

FALSOS POSITIVOS = 15'5%

FALSOS NEGATIVOS = 15'1%

## **IX. TABLAS DE VALIDACION**

Para asegurarnos de esta aproximación aplicamos las pruebas de Regresión diagnóstica que nos confirman mediante una serie de Test la bondad del modelo respecto a todas las observaciones.

Estas pruebas se exponen en el "ANEXO FINAL" y nos destacan posibles pacientes que se diferencian del modelo en una o en todas las variables. Al considerar que estos casos anómalos son posibles, se incluyen en el modelo a pesar de la distorsión que producen, para garantizar su validez externa. Junto a estas tablas podemos apreciar caso a caso el valor de cada marcador en todos los pacientes, con su probabilidad y diagnóstico definitivo, así como el desarrollo de los casos anómalos que hacen que el modelo no sea perfecto, que no llegue a una Sensibilidad y Especificidad del 100%, sin embargo se trata de casos reales que podemos encontrar en la aplicación práctica y que por supuesto han sido incluidos en el estudio.

Los test aplicados se pueden clasificar en cinco grupos:

1º Residuales de Pearson y de la Deviance

Son útiles para identificar observaciones que no están bien explicadas por el modelo.

2º "Hat Matrix" Diagonal

Los elementos de la diagonal de "Hat Matrix" son útiles para detectar puntos extremos en el espacio del diseño, cuando tienden a tomar valores elevados.

3º DF BETA

Se calcula un DF BETA diagnóstico de cada observación por cada parámetro estimado. DF BETA es la diferencia estandarizada en el parámetro estimado debido a eliminar la observación correspondiente, y puede ser usado para verificar el efecto de cada observación individual en el parámetro estimado del modelo ajustado. En lugar de reestimar el parámetro cada vez que se elimina una observación, el procedimiento usa una estimación de "un solo paso" como aproximación. Son útiles para detectar observaciones que están causando inestabilidad en los coeficientes seleccionados.

#### 4° C y CBAR

Son los intervalos de confianza de los "diagnósticos" de desplazamiento que proveen las medidas escalares de la influencia de cada observación sobre el modelo. Estas pruebas están basadas en las mismas ideas que la distancia de Cook en las pruebas de regresión lineal.

#### 5° DIF DEV y DIF CHIQ

Son test para detectar observaciones "mal fijadas", esto es, pacientes que contribuyen de forma importante a crear discrepancias entre los datos y los valores predichos por el modelo. DIF DEV es el cambio en la deviance debido a eliminar cada observación, mientras que DIF CHIQ es el cambio que se produce en el estadístico chi-cuadrado de Pearson por el mismo procedimiento. El recálculo del modelo se hace por una aproximación de "un solo paso".

Una vez calculados los test se analizaron todos aquellos patrones de covariables que se separaban del modelo, para ello se han extraído aquellos que superaban el percentil 95% o su equivalente 5% de las pruebas descritas. Estos coinciden lógicamente con los fracasos de modelo, y una vez revisados se ha decidido mantenerlos por criterios clínicos, ya que se trata de pacientes atípicos pero posibles, y la distorsión que producen en el modelo no es muy acusada. Por

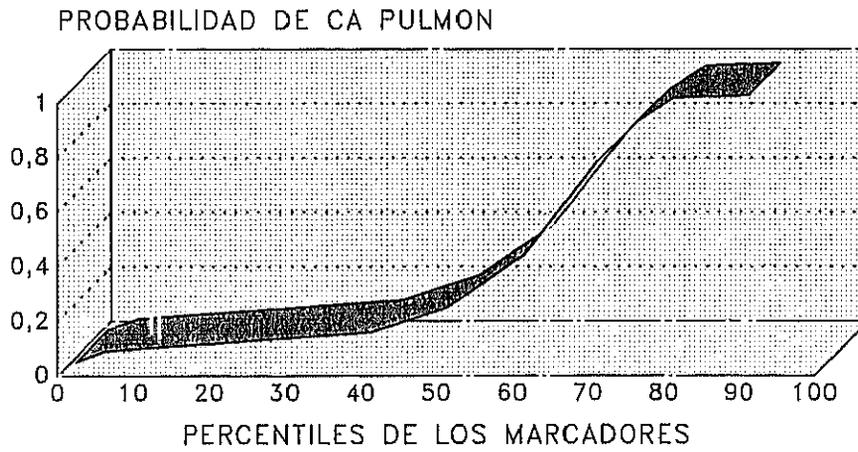
tanto hemos decidido asumirla a cambio de una mayor validez externa del modelo.

En las tablas que se exponen en el anexo final puede observarse como la mayoría tienden a ajustarse muy bien, lo que favorece la idea predictiva del modelo.

Con respecto a la aplicación de este modelo podemos observar la progresión que se produce en la probabilidad a medida que aumentan los valores de los marcadores (GRAFICA 8), vemos que controlando la edad (manteniendola fija con un valor medio de 61 años) y tomando incrementos de los marcadores según percentiles. En esta gráfica se aprecia que el mayor incremento de probabilidad en la curva logística se produce cuando los marcadores sobrepasan el percentil 50 con una probabilidad ligeramente superior a 0.2, hasta el valor de probabilidad obtenido fijando los marcadores en el percentil 70 ( $p=0.75$ ), momento a partir del cuál se estabilizan los valores de probabilidad en cifras cercanas a uno.

Por otro lado podemos observar la influencia de la edad en la probabilidad final y así construimos la siguiente tabla en la que fijamos los valores de los marcadores en los percentiles 5, 25, 50, 75 y 90, calculando el valor estimado de  $p$  con diferentes valores de edad (TABLA XIV).

**Gráfica 8**  
**CURVA DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**  
**SEGUN PERCENTILES DE LOS MARCADORES**



Factor Edad Controlado, Mediana Edad=61

TABLA XIV

## INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA PROBABILIDAD FINAL

EDAD	P 0	P 5	P 25	P 50	P 75	P 90
45	0.0066	0.0133	0.0238	0.0616	0.6519	0.9997
50	0.0101	0.0202	0.0361	0.0918	0.7424	0.9998
55	0.0154	0.0308	0.0546	0.1345	0.8160	0.9999
60	0.0235	0.0467	0.0816	0.1930	0.8722	0.9999
65	0.0357	0.0700	0.1202	0.2691	0.9130	0.9999
70	0.0540	0.1039	0.1737	0.3616	0.9417	1
75	0.0807	0.1514	0.2445	0.4657	0.9613	1
80	0.1190	0.2153	0.3324	0.5729	0.9745	1

Este cuadro puede ayudarnos a calibrar nuestro modelo en función de la edad, y así podemos comprobar que el sólo hecho de tener 80 años hace que se tenga una probabilidad de casi un 12% de tener cáncer (en el caso hipotético de que todos los marcadores tuviesen valor cero), esto nos indica que en probabilidades intermedias es necesario evaluar la edad para verificar si es debida a los marcadores en sí, ya que el punto de corte establecido por la curva ROC es del 0.5.

**DISCUSSION**

## I GENERALIDADES

El carcinoma broncogénico es el tipo más frecuente de cáncer en EEUU (308), siendo además una de las principales causas de muerte por cáncer en los países industrializados. Se ha estimado una incidencia de 150.000 nuevos casos por año en EEUU (24)(69)(162), más de la mitad de los cuales afectan a personas mayores de 65 años, con 120.000 fallecimientos durante el pasado año por cáncer de pulmón atribuibles al consumo de tabaco (306). La importancia del carcinoma broncogénico se centra por tanto en su elevada incidencia y mortalidad. Está generalmente aceptado que el único tratamiento curativo es el quirúrgico (19)(162) y por ello se debe plantear un mayor énfasis en el diagnóstico precoz que permita detectar la enfermedad en un momento susceptible de resección quirúrgica, ya que la supervivencia de estos pacientes está directamente relacionada con la extensión de la neoplasia, siendo en el estadio I del 60 al 80%, en el estadio II del 40 al 60%, en el IIIa del 20 al 40% e inferior al 20% en el estadio IIIb (162). Por otra parte la morbi-mortalidad atribuible a la cirugía ha sufrido un notable descenso en los últimos 15 años y hoy día está aceptada en menos de un 3% para las lobectomías y resecciones segmentarias y 6% para las neumectomías (114). Estos resultados se pueden comparar con los descritos previamente en la literatura y que alcanzaban

en las lobectomías de 8 a 12% y en las neumectomías hasta un 15 a 25% (142)(344). La supervivencia no sólo se ha relacionado con la extensión tumoral, el tipo histológico y la técnica quirúrgica, sino también con factores como la edad y el sexo, siendo de peor pronóstico la edad avanzada y el sexo masculino (348).

## II DIAGNOSTICO PRECOZ

Para mejorar la supervivencia las soluciones pueden ir dirigidas por una parte hacia la prevención de los factores de riesgo, siendo el principal de ellos el hábito de fumar. Por otra parte también se están desarrollando nuevas medidas terapéuticas para disminuir la mortalidad como la inmunoterapia con la aplicación terapéutica de los anticuerpos monoclonales. Finalmente los programas de screening con el objetivo final de detectar el cáncer de pulmón en un estadio precoz que permita la resección quirúrgica, puede ser el mejor procedimiento encaminado a mejorar la supervivencia.

De forma clásica se han utilizado en estos programas de diagnóstico precoz la radiografía de tórax y la citología de esputo. La radiografía de tórax porque generalmente muestra las anomalías antes del desarrollo de la clínica. A pesar de ello los primeros resultados utilizando radiología fueron desalentadores. Así, Gilbertsen en 1964 examinando 5.378 radiografías de tórax en contró un sólo caso de carcinoma de pulmón. Posteriormente en 1962 Virtama presenta un porcentaje de detección del 0.4%. que en sujetos mayores de 60 años llegaba al 9.8%.

Más adelante esta idea de los programas de screening fué aplicada con mayor acierto a poblaciones de alto riesgo, consiguiendo con ello mejores resultados. Así el "Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project (44) realiza

un programa de diagnóstico precoz durante 10 años aplicado a sujetos varones, de edad superior a 45 años a los cuales aplica un cuestionario de signos y síntomas respiratorios junto con la realización de radiografía de tórax cada 6 meses. Con ello no consigue más que una supervivencia global en los casos detectados del 15%, aunque este pobre resultado se encontraba gravado con una alta mortalidad postoperatoria. Por tanto con este programa las conclusiones presentadas fueron que el screening radiológico no contribuía a mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón (45) (48) (343).

Posteriormente se llevó a cabo un nuevo protocolo en el que participaron tres instituciones: Mayo Clinic, Sloan-Kettering y Johns Hopkins con el objetivo de determinar si los exámenes sistemáticos periódicos con radiología y citología de esputo podían contribuir a reducir de forma significativa la mortalidad por cáncer de pulmón. Para ello se diseñó un estudio dirigido a población de riesgo: varones de más de 45 años, fumadores de más de 20 cigarillos por día y con expectativa de vida superior a 5 años.

Este tipo de programas de screening han de cumplir una serie de condiciones para ser realmente efectivos. En primer lugar deben ser dirigidos a poblaciones de riesgo, varones mayores de 45 años y fumadores, con la intención además de modificar esta situación abandonando el hábito de fumar. Por otra parte el programa ha de ser aceptado por los sujetos, no incluyendo individuos que puedan

ser estudiados en otro hospital. Su objetivo final ha de ser detectar más casos en estadio precoz que si no se hiciera el programa, aplicando a los casos detectados un tratamiento inmediato y correcto. Finalmente debe obtener como beneficio una disminución significativa del índice de mortalidad.

En cuanto al método utilizado, en este estudio de las tres instituciones, se complementaron la radiología de tórax con la citología de esputo. Por una parte la primera ofrece mejores resultados en tumores periféricos, mientras que la segunda es de mayor utilidad en los tumores centrales, en neoplasias de bronquios grandes, con la ventaja de que en esta localización predomina el tipo histológico epidermoide que presenta un crecimiento lento (350). Utilizar aisladamente la citología de esputo sin complementar con radiografía de tórax no se recomienda como programa de screening de la población general (302).

Los resultados obtenidos fueron muy positivos en cuanto a obtener una mayor supervivencia en los casos detectados. Durante el screening inicial se observó una prevalencia del 8.3%. De estos casos, el 65% se detectó únicamente por radiografía, el 19% por citología y el 16% por ambos métodos. Por tipos histológicos el más beneficiado fué el Epidermoide (324) y menos el Microcítico por su rápida evolución. Para los tipos histológicos Adenocarcinoma y de Células Grandes se observó una clara diferencia entre los resultados de las diferentes instituciones que fué achacado finalmente a los distintos criterios

anatomopatológicos (102).

A pesar de estos buenos resultados el beneficio real de este programa de diagnóstico precoz lo obtienen únicamente los sujetos incluidos en el estudio, no la población general. Sería necesario desarrollar otros métodos que pudiesen ser aplicados a un mayor número de sujetos pertenecientes a los grupos de alto riesgo, de forma que se seleccionaran de entre ellos los que se pueden beneficiar más de estos programas de screening. Este método debería ser sencillo de realizar, no cruento y con el menor número posible de errores por apreciación subjetiva del examinador.

Por todo ello hemos decidido investigar si la determinación sérica de marcadores tumorales puede tener aplicación práctica en este sentido, es decir si un marcador o una asociación de marcadores puede tener capacidad para discriminar entre un sujeto con cáncer de pulmón y otro sujeto que no lo padezca, y si es posible obtener una fórmula que permita el cálculo de la probabilidad de padecer cáncer de pulmón. De esta forma obtendríamos un método no cruento, objetivo y sencillo para seleccionar entre población de riesgo los de mayor probabilidad de padecer cáncer de pulmón.

### III UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES

El estudio de estos marcadores tumorales se inició con la descripción del Antígeno Carcinoembrionario (CEA) en 1965 por Gold y Fredman, y desde entonces ha sido muy largo el camino recorrido en la utilización de los marcadores tumorales para el seguimiento de diferentes neoplasias.

Un **Marcador Tumoral** es toda aquella sustancia producida o inducida por la célula neoplásica, que refleja su crecimiento y/o su actividad y por ello permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno (18). Teóricamente, el Marcador ideal sería aquel cuya presencia indicase siempre la existencia de un tumor maligno (Especificidad 100%) y que al mismo tiempo fuese detectable siempre que esté presente una neoplasia (Sensibilidad 100%). Por otra parte a este Marcador ideal habría que exigirle otra condición: que sea fácilmente detectable, ya que una sustancia presente solo en tejido tumoral sólo es cuantificable cuando previamente se ha diagnosticado y abordado esta neoplasia.

En la actualidad no disponemos de este marcador ideal, y la tendencia actual va dirigida al estudio de una batería de marcadores, con diferentes sensibilidades y especificidades, cuya combinación se acerca lo más posible al concepto de **Marcador Ideal**, con determinaciones seriadas para evaluar en cada paciente las oscilaciones durante el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la neoplasia .

Hay que considerar también que la gran mayoría de los marcadores no son sintetizados en exclusividad por la célula neoplásica sino que podemos detectar elevaciones en el transcurso de determinadas patologías benignas, que han de ser descartadas durante el diagnóstico en estos pacientes.

Las sustancias consideradas como Marcadores son sintetizadas, liberadas o inducidas por la célula neoplásica y sus determinaciones se realizan generalmente en sangre periférica. Así pues, los niveles alcanzados dependen por una parte del número de células productoras y así cuanto mayor sea la subpoblación de células tumorales, mayor será la síntesis de estas sustancias; Esto hace que en muchos casos exista relación directa entre el tamaño de la tumoración y el valor del M.T. Por otra parte también intervienen la vascularización tumoral y la biología tumoral, ya que una vez sintetizado el M.T. pasa a sangre periférica y por tanto se detecta mejor en aquellos casos en que la neoplasia está muy vascularizada o su acceso vascular es bueno. En cuanto a la biología tumoral intervienen factores como la velocidad de crecimiento tumoral, la diferenciación etc.. Hay M.T. relacionados con la duplicación celular, otros se liberan durante la necrosis. Por tanto se detectan valores elevados de estos M.T. en tumores con gran rapidez de crecimiento y de necrosis. Otros factores que influyen son el metabolismo del M.T. y su vida media plasmática. Hay tejidos y estirpes celulares que producen estas sustancias en condiciones normales con ausencia de degeneración neoplásica, por lo tanto se ha

de conocer y descartar la patología benigna que puede cursar con elevación del M.T. Además hay que evaluar la función renal cuando se trata de un M.T. que se elimina por esta vía, o la función hepática en su caso. La vida media es muy variable, oscilando entre varias horas y varios días, dato que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar la respuesta a un tratamiento como el quirúrgico.

Los M.T. han sido clasificados de diferentes formas. Por su Sensibilidad y Especificidad se dividen en tres grupos. El primero de ellos lo forman los marcadores que poseen una alta Especificidad, y que aunque también pueden elevarse en patologías benignas, alcanzan niveles claramente más altos en las neoplasias. Suelen tener una elevada Sensibilidad, relacionada con tipos específicos de neoplasias. En este grupo encontramos: Beta gonadotrofina coriónica humana, la Calcitonina, la B-Glicoproteína asociada al embarazo y otras. Al segundo grupo, de Especificidad intermedia pertenecen los marcadores que se detectan a bajas concentraciones en individuos sanos, y elevaciones variables en patologías neoplásicas. Aquí están incluidos la mayoría de los M.T.: CEA , CA 12.5 ...

Suelen tener una Sensibilidad también intermedia, y son las determinaciones seriadas las que pueden proporcionar mejores datos, con aumentos progresivos en las patologías neoplásicas y estabilización en procesos benignos. Por último, encontramos los M.T. de Baja Sensibilidad que son aquellos que tienen interés en el control evolutivo de los pacientes con neoplasias, pero que no presentan

diferencias significativas comparados con los niveles que alcanzan en personas sanas. A este grupo pertenecen diversas enzimas glicolíticas como la P.H.I. (Fosfohexosa Isomerasa) o la G.G.T. (Gammaglutamil Transpeptidasa)

Por su naturaleza han sido clasificados en diferentes grupos según hemos visto, encontrando dentro de los antígenos oncofetales, en primer lugar a la Alfafetoproteína, que es una proteína sérica, similar en estructura, tamaño y composición de Aminoácidos a la Albúmina, con un peso molecular de aproximadamente 70.000 Dalton. Está presente en el suero en elevadas concentraciones antes del nacimiento, para ir desapareciendo posteriormente. Alcanza un pico máximo en la semana 13 en sangre fetal, elevándose también en la gestante aunque de forma más transitoria. Fue descubierta por electroforesis en 1957 en sangre de cordón umbilical del recién nacido por **BREGSTRAND Y CZAR** quienes la llamaron "Componente X". Posteriormente en 1965 Tatarinov la detectó por primera vez en suero de un paciente con carcinoma hepatocelular. Desde entonces se ha demostrado que la elevación de la AFP por encima de determinados valores ocurre en diversas enfermedades malignas (3)(171)(307)(340) y han sido descritas más tarde elevaciones de este marcador en otros tipos tumorales como en el cáncer de pulmón (328).

También al grupo de antígenos oncofetales pertenece el Antígeno Carcinoembrionario descubierto en 1965 por **GOLD Y FREDMAN** en tejido de

tumores de colon. Es una glicoproteína que contiene N-Acetil Glucosamina con un peso molecular de 200.000 aproximadamente. Posee Determinante Antigénico A.C.E. y del grupo sanguíneo A. En su estructura, el 40% es de naturaleza Polipeptídica y el 60% restante de Hidratos de Carbono, uno de los cuales, el Acido Siálico, es el responsable de la heterogeneidad del marcador en función a su concentración. Está normalmente presente en la célula de la mucosa intestinal durante la vida fetal.

Inicialmente fué considerado un marcador específico de los tumores del aparato digestivo, en particular del colon (357), pero posteriormente se ha comprobado que está presente también en el suero de pacientes portadores de otras neoplasias como las de mama, pancreas, pulmón y ovario.

Aumenta también en enfermedades no neoplásicas como las enfermedades inflamatorias del Intestino (Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa), el 50% de las pancreatitis, y en el 20-40% de las Colecistitis sin Colangitis.

Se encuentra elevada en tumores de origen endodérmico y hasta ahora no ha podido ser utilizado como método de detección ya que se ha considerado que la elevación de sus niveles séricos no es precoz y por ello no útil en programas de despistaje.

Pertenece al grupo de Sensibilidad y Especificidad Intermedia, y en el caso que nos ocupa, el Cáncer de Pulmón, han sido descritos en la literatura una alta

incidencia de falsos positivos.

Es especialmente útil para el seguimiento de los pacientes (50) (226) (243): control postoperatorio, de respuesta a la quimioterapia y ha sido descrito también como factor pronóstico (9) (68) (73) (334) . Asociado a otros parámetros clínicos y de laboratorio ha sido utilizado en la determinación de presencia de metástasis (128). Finalmente se utiliza en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales benignos-malignos, midiendo su concentración en líquido pleural. Se ha demostrado que niveles superiores a 5 mgs tiene un Especificidad del 98% y Sensibilidad del 53% para diferenciar el derrame pleural neoplásico (277). Ha sido descrita para este marcador una Sensibilidad que oscila entre el 45% (76), el 47.6% (261) y el 58.3% (117) (Aunque puede oscilar entre el 30 y 80% para valores superiores a 2.5 ngr/ml). Considerando como normales valores inferiores a 2.5 ngr/ml ha sido descrita una Sensibilidad del 51% con una Especificidad del 72% (278). Estos mismos autores tuvieron que elevar los valores de la normalidad a 5 y 10 ngr/ml para obtener una Especificidad 92 y 99% respectivamente, con lo cual la Sensibilidad descendió a 32 y 18%. Algunos autores no encuentran diferencias significativas en el nivel sérico de C.E.A. al comparar entre sí los diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón (68), frente a otros autores que presentan niveles significativamente mayores en el Adenocarcinoma y en el de Células Grandes (286).

Igualmente hay estudios que no encuentran relación entre los niveles séricos de C.E.A. y el tamaño del tumor, el lugar de las metástasis o el número de órganos afectados (334), en oposición a otros autores que encuentran valores séricos aumentados en la enfermedad extendida (184) (278) (337). A pesar de todo esto, el C.E.A. hasta ahora, sigue sin tener un valor predictivo significativo para el paciente individualizado (134).

Al grupo de enzimas pertenece en primer lugar la Fosfohexosa Isomerasa que es una enzima glicolítica que cataliza de forma reversible, el paso de Glucosa-6P hacia Fructosa-6P. Fué determinada en primer lugar por **Bodansky** en 1954, localizada en hígado, músculo esquelético, hueso, cerebro y pulmón, así como en suero de pacientes con enfermedades malignas.

La elevación de esta enzima en el suero de pacientes con cáncer de pulmón ha sido demostrada por muchos autores desde **West** en 1962 (345), **Schwartz** en 1985 (292), **Asseo** en 1988 (15). Se han descrito niveles elevados en el 72% de los casos (345), con elevaciones menores en pacientes sin metástasis y mayores en los que presentaban metástasis hepáticas. **Schwartz** describe niveles elevados de P.H.I. en estadios localizados del SCLC y sugiere por tanto que puede ser utilizada como marcador precoz. En el cáncer de pulmón su nivel sérico pretratamiento tiene significación pronóstica en algunas series consultadas, independientemente del tipo histológico o del estadio de la enfermedad. Se han

encontrado elevaciones séricas estadísticamente significativas en el cáncer de pulmón de células pequeñas y en el de células grandes respecto al epidermoide o al adenocarcinoma (286), sin embargo otros autores no encuentran estas diferencias al comparar SCLC y NSCLC (121). En cuanto a sus niveles séricos, tomando como referencia 120 IU/L se han publicado estudios con un valor sérico elevado en el 90% de los casos.

En segundo lugar, dentro de las enzimas, encontramos a la Enolasa (2-fosfo-D-glicerato-hidrolasa) que es una enzima glucolítica que existe en forma de dímero isoenzimático con un peso molecular de unos 80.000 dalton. Estos dímeros son combinaciones de tres subunidades inmunológicamente distintas: alfa, beta y gamma (103) (275) (303). La subunidad gamma de Enolasa humana se ha hallado a elevadas concentraciones en las neuronas y células neuroendocrinas (167) (202) (262) (298) y ha sido denominada por tanto "Enolasa Neuroespecifica" (NSE). La subunidad alfa ha sido descrita en los tejidos de los mamíferos y en las células gliales del cerebro (167) (168) (202) (298), mientras que la subunidad beta se localiza especialmente en los músculos esqueléticos y en el tejido miocárdico (275). Su valor normal puede llegar a 15 ng/ml (346). Aumenta sobre todo en el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) (252) (254) (268) y en tumores carcinoides aunque no es absolutamente específico de enfermedad maligna (82).

Esta enzima glicolítica contenida en las células neuroendocrinas del sistema

APUD, ha sido identificada en tumores neuroendocrinos incluyendo el small cell lung cancer en el cual se ha determinado un nivel sérico elevado desde el 69% de todos los pacientes (13) hasta el 90% (254), oscilando entre el 39% en estadíos precoces y el 87% en enfermedad avanzada (121). Los niveles regresan a la normalidad en todos los pacientes que presentan remisión completa y están significativamente elevados en enfermedad extendida respecto a enfermedad localizada (136) (291). Se ha presentado una correlación directa entre la elevación de esta enzima y el estadio clínico en pacientes con SCLC sometidos a tratamiento, observando un 0% en los pacientes con remisión completa, un 16% con la enfermedad estabilizada y un 73% en pacientes con progresión (237) aunque otros autores no utilizan directamente los valores séricos de Enolasa sino el cociente entre la Enolasa Neurono-específica y la no Neurono-específica (333).

Los niveles de Enolasa proporcionan por tanto información en el SCLC sobre el estadio, la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (7) (100) (157), y algunos autores presentan sus niveles pretratamiento con valor pronóstico (157). Sin embargo no solo aumenta esta enzima en tumores neuroendocrinos sino que se han descrito incrementos en el 18% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Esto se explica porque algunos tumores expresan en diferentes zonas características histológicas tanto de epidermoide como de adeno o de células grandes o pequeñas, e incluso se han

descrito aumentos en el 41% de pacientes con NSCLC (121).

El tercer grupo de marcadores lo forman las proteínas y de ellas, en primer lugar describimos el TA-4 (Tumor-Antigen4) que es una fracción protéica de Pm aproximado de 48.000 Dalton que se extrae y purifica del carcinoma de células escamosas del cérvix uterino y que puede ser determinado mediante Radioinmunoanálisis en sus determinaciones séricas.

Está considerado un buen marcador en este tipo de tumores escamosos en general (223) (258), especialmente para evaluar los efectos de la terapéutica y monitorizar la recurrencia (166). Otros autores (239) demuestran que sus niveles séricos se correlacionan con la progresión y la regresión del carcinoma epidermoide de pulmón.

En segundo lugar se encuentra el SCC (Squamous cell carcinoma) que es una fracción purificada del antígeno tumoral Ta4 descrito por primera vez por **Kato y Torigoe** en el carcinoma de células escamosas del cérvix uterino (166). El Ta4 es una proteína con un peso molecular aproximado de 48.000 Dalton, que se puede dividir en 14 fracciones, una de las cuales es el SCC. Estos autores han desarrollado un método de radioinmunoanálisis con anticuerpos monoclonales para detectar los valores séricos de este marcador. Sus primeros estudios demostraron niveles elevados en pacientes con carcinoma de células escamosas de cérvix, aunque posteriormente se ha demostrado la presencia de SCC en el epitelio

escamoso normal y en tumores benignos de origen epitelial (330).

Hay factores extratumorales que pueden influir en el nivel sérico de este marcador como es la presencia de fallo renal que se asocia con más frecuencia a niveles altos de SCC y la concentración de creatinina sérica, que aunque no se relaciona estadísticamente con el nivel de SCC, si que presenta este marcador un aumento proporcional con el grado de insuficiencia renal. Para este marcador se ha presentado una Especificidad que oscila entre el 71 y el 91% cuando se excluyen los pacientes con fallo renal o los que presentan valores altos de creatinina en suero (228) y una Sensibilidad del 77% (88).

Existen otras enfermedades benignas que presentan un valor aumentado de SCC como son las enfermedades benignas del pulmón y los tumores benignos del corazón en los cuales se encuentran valores aumentados hasta en un 40% de los pacientes, aunque ninguno de ellos, si excluimos el fallo renal, superan el valor de 5 mg/L. (228). Aunque se pueden encontrar valores elevados en estas patologías benignas tanto de SCC como de otros marcadores como el CEA, la ventaja observada para el SCC es que este no se modifica con el hábito de fumar (39).

El SCC puede ser utilizado como ayuda en la clasificación de los tumores de pulmón, particularmente para distinguir el SCLC del NSCLC y diagnosticar el subtipo de células escamosas. Se ha especulado que la elevación del SCC en otros tipos de cáncer de pulmón es una consecuencia de la heterogeneidad del tumor y puede

indicar una diferenciación de células escamosas parcial (39).

Así pues se trata de un marcador tumoral que aumenta en el carcinoma de células escamosas, con un incremento en tumores no epidermoides de sólo el 9.3% en contraste con el 57.7% en tumores de estirpe epitelial y que puede ser utilizado para monitorizar la eficacia del tratamiento en el carcinoma epidermoide de pulmón. La elevación de este marcador no depende de la extensión de la enfermedad sino más bien de propiedades intrínsecas a la propia célula neoplásica aunque en general su elevación constituye un factor de pronóstico adverso (39).

En tercer lugar encontramos al T.P.A. (Antígeno Polipeptídico Tisular) que es una sustancia bien definida químicamente (35) (194), producida y liberada por células en proliferación (36), que se detecta en suero de pacientes con gran variedad de procesos neoplásicos incluyendo el cáncer de pulmón (47) (50) (51) (210) (224) (321).

En esta patología ha sido utilizado para evaluar la enfermedad extendida, monitorizar la evolución clínica y como factor pronóstico (253) (335).

Ha sido descrito que los niveles séricos pretratamiento de T.P.A. se relacionan directamente con la extensión de la enfermedad según la clasificación T.N.M. (52) y por tanto proporcionan información con carácter pronóstico en pacientes con cáncer de pulmón. En oposición a esto, otros autores (269) no encuentran relación entre los niveles séricos de T.P.A. y el estadio clínico,

indicando el valor limitado de este marcador en el cáncer de pulmón.

Para este marcador tumoral ha sido descrita una Sensibilidad del 85% con una Especificidad superior al 90% (271).

El grupo cuarto está constituido por las Mucinas y Glicoproteínas. De ellas en primer lugar tenemos al CA 12.5 (Carbohidrato Antígeno Circulante 125) que fué descubierto por **BAST** en 1983. Es una glicoproteína especialmente asociada a tumores ováricos, detectable también en cáncer de pulmón. Su valor normal sérico, aunque con variaciones según la técnica utilizada, puede llegar a 20 UI/ml, aunque no sólo se pueden detectar sus niveles en plasma sino también en líquido pleural y en líquido ascítico (159). Se encuentra elevado en el 40.6% de los casos (203), habiendo sido descritas Sensibilidades desde el 30% (117) hasta 64% (77), relacionadas directamente con el estadio de la enfermedad, de manera que cuanto más avanzada se encuentra mayor es la probabilidad de encontrar cifras elevadas de este marcador. Sin embargo en estadios precoces la Sensibilidad es mucho menor (52% en estadio I) (76). Esto se explicaría por la relación directa de la masa tumoral con el nivel sérico del marcador. También se encuentran diferentes Sensibilidades respecto al tipo histológico, y así han sido descritos aumento de la determinación sérica de este marcador en el 43% de los Adenocarcinomas pulmonares respecto al 19% en el Epidermoide y al 25% en el SCLC (208).

Otra glicoproteína es el CA 199 (Antígeno de la Carbohidrasa 19.9),

descubierto por **KOPROWSKY** en 1979. Es un monosidogangliósido del Epítipo Lewisa que se detecta mediante un anticuerpo monoclonal frente a este antígeno carbohidratado (salicilato lacto-N-fucopentosa) y cuyo nivel sérico se encuentra elevado en pacientes con neoplasias de pulmón (33).

Su valor normal puede llegar a 25 UI/ml. Se encuentra elevado en el 24% de los adenocarcinomas, 19% del SCLC y 15% del epidermoide (208). Por otra parte tomando como referencia un valor de 36 U/ml se han descrito aumentos séricos que oscilan entre el 21% de pacientes con carcinoma de pulmón (179), el 11% (271) y el 10% (117) alcanzando una Especificidad superior al 90% (271).

Podemos encontrar además valores elevados en tumores pancreático-biliares y en enfermedades inflamatorias. Existen otros marcadores tumorales derivados del CA 199, como son el Sialosylated Lewisa (S-Lea) y el Sialoylated Lewix (S-Lex). Ambos son determinantes antigénicos activos del CA 199, siendo entre sí isómeros posicionales (145). Además de su utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica, ha sido correlacionado el nivel sérico de este marcador con la supervivencia del paciente (272) y con la resecabilidad del tumor (271).

En tercer lugar se encuentra el CA 50 (Antígeno Carbohidrato Circulante 50) que fué descubierto en 1984 por **HOLMGREM**. El epítipo reconocido por el anticuerpo monoclonal CA 50 está presente en dos estructuras carbohidratadas diferentes: el Sialylated Lewis y el Sialylated lacto-N-tetraose. Este antígeno CA 50

se encuentra formando parte de los gangliósidos de la membrana celular. Su valor normal puede llegar a 16 UI/ml. Se encuentra elevado en el 40.6% (203) de las neoplasias de pulmón, y al igual que los otros marcadores, no es específico de órgano. También se ha correlacionado con la supervivencia del paciente afecto de cáncer de pulmón (272).

En cuanto a los marcadores producidos como respuesta a la agresión tumoral por parte del huésped, tenemos en primer lugar a la Ferritina (Ferr) que es una proteína del metabolismo del hierro. En el adulto el hierro se almacena en forma de ferritina (Fracción Soluble) o de hemosiderina (Agregado Insoluble). Los niveles de Ferritina pueden aumentar independientemente de los niveles de hierro en estados febriles o inflamatorios, hepatopatías etc (92). En las patologías neoplásicas puede aumentar por síntesis de ferritina en la célula neoplásica, por liberación de las células lesionadas o por fenómenos inflamatorios asociados a la neoplasia.

En el cáncer de pulmón se ha encontrado una positividad del 45% (117), 53% (76) al 65% (30) como marcador biológico, que aumenta al asociarlo a otros como el CEA. Es también útil para el seguimiento postquirúrgico y para detectar la presencia de metástasis (128). Para algunos autores consultados resulta el marcador más sensible y específico con una positividad del 73% que oscila según el tipo histológico entre el 85% para el carcinoma anaplásico de células grandes y el 62.5% para el SCLC (261)

Después de la Ferritina encontramos a las proteínas de fase aguda, que son algunas glicoproteínas séricas que aumentan tanto en patologías malignas como benignas como respuesta al estímulo inflamatorio; este incremento está probablemente mediado por la Prostaglandina E y la Interleukina 1 (312) (347). A estas glicoproteínas que actúan como moduladores de la inflamación se las llama "Proteínas de Fase Aguda" (177). Se han utilizado las concentraciones séricas de estas proteínas como marcadores tumorales aunque no en el diagnóstico primario de las neoplasias (18) sino para monitorizar en los pacientes la respuesta a la terapéutica (108) (295). A este grupo pertenecen: Orosomucoide, ceruloplasmina, antitripsina, haptoglobina y alfa-1-glicoproteína ácida.

Según los autores consultados (133) no existen diferencias significativas al comparar niveles séricos de estas proteínas de fase aguda entre pacientes con neoplasias malignas de pulmón y pacientes con patología pulmonar benigna. Ambos grupos sin embargo presentan un incremento significativo comparado con los niveles obtenidos en el grupo control sano. Recientemente ha aumentado el interés por el uso de estas proteínas de fase aguda, en concreto alfa-1-glicoproteína ácida, para control de seguimiento de sus niveles plasmáticos durante el tratamiento antineoplásico (183) (108) (276).

Finalmente nos vamos a referir a un grupo heterogéneo de sustancias a las que pertenecen el Cobre y el Zinc. El Cobre está presente en los enzimas que intervienen en los procesos de oxidación, como la tirosinasa, ceruloplasmina, amino-oxidasa, citocromo-oxidasa y en la cadena respiratoria (201). Han sido descritos aumentos en la concentración sérica de cobre en pacientes afectos de carcinoma broncogénico (75) (172), con relación directa entre sus niveles y la progresión de la enfermedad (153) (182). El Zinc forma parte de más de 200 sistemas enzimáticos entre los cuales se encuentra la anhidrasa carbónica, fosfatasa alcalina, carboxipeptidasa y leucin-aminopeptidasa. Se halla relacionado con el proceso de síntesis proteica, estabilización de la membrana celular (63) y síntesis del DNA y RNA (124). En pacientes con cáncer de pulmón, los niveles séricos de este metal sufren descenso respecto a la población general (75) (320).

No sólo incluimos en este apartado los metales como el cobre y el zinc, sino también otras muchas sustancias descritas como Marcadores Tumorales y que, no pertenecen a ninguna de las clasificaciones anteriores, ó bien aunque pertenezcan a alguna de ellas, han tenido una difusión muy escasa. Entre ellas se encuentran las Tetraciclinas marcadas con Tc-99 (238), la transformación de 2,2-difluorospermidina en 6,6-difluorospermidina y 6,6-difluorospermina (74) (288), la porción NH<sub>2</sub>-terminal de la Pro-opiomelanocortina (113), la Vimentina, la Pseudouridina (322), las Neurophisininas (242), las Prostaglandinas (138), los

gangliósidos como el Fuc GM1, la Colinesterasa sérica (356), la Inmunoperoxidasa Neuroendocrina (126), la Sinaptofisina y Cromogranina A (87) (94) (165), la Catepsina-B y la Neopterina (336), la Fibronectina, la Proteína Pituitaria 7B2 (154), la isoenzima plasmática de la Glutathion S-Transferasa (150), la Proteína Asociada al Cáncer de Pulmón (LCAP) (199), la Enzima Convertidora de Angiotensina (22) (70), el Acido Siálico unido a Lípidos (249), los Epítomos "sialyl Lex" y "sialil Lea" medidos con los anticuerpos monoclonales KM-93 y KM-231 respectivamente (305) (140), la Sialyltransferasa (6 1990) y otras variaciones del Antígeno de la Carbohidrasa no descritos previamente como el CA 153 ó el CA 130 (211) y la Toxina Tetánica (141).

#### **IV APLICACION DE LOS RESULTADOS**

En la actualidad, la tendencia va encaminada por una parte a la utilización de baterías de marcadores que consigan la mayor Sensibilidad y Especificidad posibles (50) (106) (120) (129) (132) (135) (287) (354), y por otra al desarrollo de nuevas técnicas analíticas como el uso de Anticuerpos Monoclonales para la determinación analítica de estos marcadores. Además desde el punto de vista del método estadístico utilizado, la tendencia se dirige al uso del Análisis Multivariante (127) y la Regresión Logística (107) (185).

En este estudio se ha intentado analizar una nueva cuestión: La utilidad que pueden tener estas sustancias en el proceso diagnóstico, y derivado de ello, si pueden ser útiles para seleccionar una población de alto riesgo que se pueda beneficiar de los programas de diagnóstico precoz. Para ello vamos a analizar en qué situación se encuentran en estos momentos los marcadores tumorales que se utilizan en pacientes con cáncer de pulmón, con sus aplicaciones al diagnóstico, diferenciación por tipos histológicos, extensión, pronóstico y seguimiento tras la terapéutica.

En primer lugar, respecto al diagnóstico, la tendencia es asociar marcadores tumorales, siempre con la intención de mejorar los resultados en cuanto a Sensibilidad y Especificidad. Así han sido propuestas entre otras las siguientes

asociaciones: Buccheri en 1986 (50) realiza determinaciones de CEA, TPA, HCG Y LDH en 98 pacientes con carcinoma broncogénico, obteniendo una Sensibilidad global del 85% (al menos un marcador elevado). Piacino también en 1986 (261) utiliza la batería formada por CEA, FRR, TPA y GICA. Compara los resultados obtenidos en 63 pacientes con cáncer de pulmón y los resultados de 44 con patología pulmonar benigna. El marcador de mayor Sensibilidad es la FRR que llega al 73%. Recomienda la asociación CEA y FRR. En 1987 Marechal (203) utiliza la asociación de CEA, CA125, CA50, CA199 y NSE. Consigue con ellos, una Sensibilidad del 83% . Posteriormente Lombardi, en 1990 (185), en un estudio de características similares al nuestro, utiliza el Análisis de Regresión Logística para estudiar los resultados obtenidos en 68 pacientes con cáncer de pulmón, 68 con patología pulmonar benigna y 75 sujetos controles sanos. En cada uno de estos grupos determina los valores séricos de CEA, AFP, FRR y NSE. Con los resultados obtenidos, el autor concluye que la asociación más útil para diferenciar el grupo de pacientes con cáncer de pulmón, del grupo control sano, es la de CEA y FRR, pero estos marcadores presentan una baja Sensibilidad para discriminar entre patología benigna y cáncer. En esta comparación sólo la NSE posee capacidad discriminativa. Finalmente no encuentra utilidad para el diagnóstico precoz en el cáncer de pulmón.

Han sido utilizados los marcadores no sólo en asociación con intención diagnóstica, sino también de forma aislada, buscando el marcador más útil para correlacionar con el tipo histológico. En este sentido se ha relacionado fundamentalmente al SCC con el Carcinoma Epidermoide y a la NSE con el SCLC. Para el resto de los marcadores tumorales utilizados en el cáncer de pulmón existen controversias. Así para el CEA no se encuentran diferencias significativas en cuanto a sus niveles séricos al comparar entre sí los diferentes tipos histológicos del NSCLC, aunque sí se aprecian niveles significativamente elevados en pacientes con metástasis óseas ó hepáticas (128) (203). En el caso de la Ferritina tampoco se encuentran diferencias significativas al comparar entre sí los diferentes tipos histológicos (128), así como para CA50 ni CA199.

En cuanto a la relación con la extensión y reseccabilidad del tumor algunos autores como Concannon (1978) encuentran correlación entre ellas y los niveles séricos de CEA, pero con resultados discutibles por el alto porcentaje de falsos negativos (50%) aunque en la gran mayoría de los estudios sí aparece una correlación con la extensión de la enfermedad (50) (125) (128) (129) (200) (247) (337) (357), como Aroney (13) que, a partir de un estudio realizado en 20 pacientes con NSCLC, en los cuales determina los valores séricos pretratamiento de CEA, NSE, ACTH y LDH, sí relaciona los niveles de CEA y LDH y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, ya que los niveles de CEA se

encuentran más elevados en presencia de metástasis (128) (203). En cuanto a la Ferritina, también ha sido significativamente mayor su nivel sérico en presencia de metástasis (128), al igual que CA50 y CA125 (203).

Por otra parte, han sido utilizados los marcadores tumorales, tanto de forma individual como en batería, para intentar establecer el pronóstico de los pacientes (319). Concannon (68) realiza un estudio en 149 pacientes con carcinoma broncogénico, determinando los niveles séricos por radioinmunoensayo de CEA antes del tratamiento. En su estudio, todos los pacientes con niveles superiores a 6 ng/ml fallecieron antes de 3 años, mientras que aquellos pacientes que vivían a los 3 ó 5 años habían presentado niveles iguales o inferiores a 6 ng/ml en la determinación pretratamiento. El CEA carecía de valor pronóstico para el tipo histológico Indiferenciado de Células Grandes, ya que todos los pacientes presentaron niveles iguales o inferiores a 6 ng/ml. Así concluye que la concentración de CEA posee valor pronóstico para el Carcinoma Epidermoide así como para el Adenocarcinoma estableciendo un valor "cut-off" de 6ng/ml. Gronowitz (127) tras estudiar una batería de cinco marcadores tumorales que incluye el CEA en 125 pacientes, concluye que los niveles séricos de los marcadores tumorales pretratamiento tienen capacidad de predecir el grado y la duración de la respuesta terapéutica.

Finalmente se han utilizado las determinaciones seriadas de un sólo marcador tumoral para el seguimiento de los pacientes. Los niveles de CEA han servido para monitorizar e incluso predecir la progresión de la enfermedad. En este sentido hay estudios que muestran elevación de los niveles séricos tres meses antes de detectar la aparición de recidiva clínica (125) (128) (337). Posteriormente se han propuesto (13) asociaciones de ellos, como la de CEA y LDH para el seguimiento de los pacientes con NSCLC. A partir de determinaciones seriadas en los pacientes, el autor considera como cambio significativo un aumento o un descenso del 50% del valor pretratamiento, encontrando una correlación positiva en el 100% de los casos. Sin embargo no puede presentar conclusiones definitivas por el escaso número de pacientes incluidos en el estudio. Otra asociación utilizada es la de CEA y Ferritina (128), considerando en este caso niveles de CEA superiores a 10 ng/ml.

En el presente estudio se ha incluido a sujetos controles sanos, pacientes con patología pulmonar benigna y pacientes con cáncer de pulmón, ya que intentamos reproducir la situación clínica real, en la cual se pueden presentar todas estos grupos. No se han establecido diferencias entre fumadores y no fumadores porque si fuera aplicada como procedimiento de screening, lo sería como los demás protocolos, a población de varones fumadores y por otra parte el objetivo final de esta tesis es analizar la importancia de los Marcadores Tumorales en el cáncer de pulmón, no de otros factores.

El primer paso ha sido determinar en qué casos existe diferencia significativa entre los grupos. Hemos visto que todos los marcadores analizados discriminan entre pacientes con cáncer de pulmón y controles sanos, comportandose de forma variable la comparación entre patología pulmonar benigna y los otros dos grupos. Se ha decidido agruparlos en pacientes con cáncer y sujetos sin enfermedad neoplásica, ya que el objetivo final es calcular la probabilidad de una variable que sólo puede tener dos resultados: tener cáncer/ no tener cáncer. Agrupados de esta forma hemos encontrado diferencias significativas para todos los marcadores seleccionados.

Una vez determinados los grupos de estudio, han sido seleccionados 7 factores de todos los determinados. El criterio de selección ha sido el de incluir aquellos marcadores determinados en un número suficiente de pacientes, que junto a la edad, ha sido analizado hasta conseguir la batería de mayor rendimiento diagnóstico. Estos factores seleccionados son: Edad, CEA, CA125, FRR, AFP, PHI y el Cociente Cu/Zn. El primer paso ha sido seleccionar un modelo que contenga los marcadores más útiles. En este primer paso se ha descartado el cociente Cu/Zn. A continuación se aplica el programa de Regresión Logística para cada marcador de forma individualizada, obteniendo así el Parámetro Estimado de cada uno de ellos con su Sensibilidad y Especificidad. Para seleccionar de este grupo de marcadores los que más aportan al modelo, se ha llevado a cabo un método de

Stepwise en el se calcula inicialmente una Constante y posteriormente se incorporan uno a uno los diferentes marcadores, estableciendo como criterio de entrada al modelo tener una  $p < 0.05$ . De esta forma seleccionamos finalmente cuatro factores que son: Edad, Cea, Ca125 y Ferr. A partir de ellos se puede calcular la probabilidad de que un paciente padezca o no cáncer de pulmón, con una Sensibilidad del 83.8% una Especificidad del 85.6% y una Corrección del 84.7%.

Los marcadores seleccionados coinciden en gran parte con los de estudios similares como el de Lombardi (185) quien recomienda el uso de CEA y FRR a partir de una población con distribución similar, pero con menor número de casos y sin desarrollar un cálculo de la probabilidad. Un estudio previo desarrollado por Muller en 1985, se basaba también en este método estadístico para intentar diferenciar en 290 pacientes el grupo no cáncer del cáncer de pulmón operable y del cáncer de pulmón inoperable.

Entre otros marcadores también fueron incluidos el CEA y la FRR, con diferencias significativas al comparar los resultados de los tres grupos. Aplicando el análisis de regresión logística, consiguen establecer diferencias significativas entre cáncer y no cáncer, pero no entre operables y no operables. Gail (107) en un estudio desarrollado en 71 pacientes con cáncer de pulmón localizado, 73 pacientes con patología pulmonar benigna y 70 controles sanos a los cuales

determina múltiples marcadores, selecciona entre ellos también el CEA y la FRR como únicos marcadores con capacidad discriminativa entre pacientes con cáncer frente a controles sanos, siendo además el CEA y la edad los que pueden discriminar entre patología benigna pulmonar y cáncer de pulmón. Para ello utiliza también un procedimiento de regresión logística, aplicado inicialmente a 11 marcadores más la edad y el sexo. El mismo autor dos años antes había desarrollado un estudio de características similares pero comparando el grupo de controles sanos y el grupo de patología benigna pulmonar con pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en estadio avanzado, buscando igualmente una combinación adecuada de marcadores útiles para el diagnóstico precoz en poblaciones asintomáticas. Mizushima en 1990 (225) busca el significado clínico de varios marcadores tumorales para ayudar al diagnóstico del cáncer de pulmón. Para ello parte de 67 pacientes con carcinoma broncogénico y 115 pacientes con enfermedad pulmonar benigna en los cuales realiza determinaciones séricas de CEA, CA 199, NSE, TPA y SCC encontrando diferencias significativas entre ambos grupos para todos los marcadores estudiados. Han excluido previamente otros dos, la FRR entre ellos por no presentar diferencias significativas entre el grupo cáncer y el grupo patología benigna. Combinando los cinco marcadores restantes alcanzan una sensibilidad del 88%, pero los falsos positivos aumentan hasta el 34%, llegando a la conclusión de que puede ser utilizada esta batería de marcadores para

diferenciar entre patología benigna y cáncer de pulmón, e incluso como método de screening en pacientes admitidos para estudio de patologías no pulmonares. Proponen el uso de esta batería de marcadores para estudiar la población de alto riesgo.

En este trabajo de tesis doctoral, se han incorporado no sólo pacientes con cáncer de pulmón y patología pulmonar benigna, sino también sujetos controles sanos, obteniendo así una población más representativa, con un número final de elementos en cada grupo cáncer/no cáncer más equilibrado, y aportando unos resultados que se basan no en valores cut-off sino en valores absolutos de cada marcador determinado, más la edad, y finalmente calculando la probabilidad de padecer cáncer de pulmón con una Sensibilidad y Especificidad similares.

Finalmente una vez calculada la probabilidad, dividimos el riesgo en dos grupos, atendiendo a los resultados obtenidos en la curva ROC: inferior al 50% y superior al 50%. Como el resultado obtenido en la fórmula es la probabilidad de padecer cáncer de pulmón, consideramos como grupo de bajo riesgo aquél formado por los sujetos con probabilidad final desde 0 hasta 50% y consideramos grupo de alto riesgo desde 50 hasta 100%.

Proponemos este procedimiento cómo método para seleccionar entre población de varones mayores de 45 años y fumadores, que de por sí constituyen un grupo de riesgo, aquellos con alta probabilidad de padecer cáncer de pulmón

(Superior a 0.5) que se pueden beneficiar de un programa de screening dirigido con radiografías de torax y citología de esputo seriadas. En este sentido , algunos autores (313) ya apuntan la necesidad de contar con los marcadores tumorales para seleccionar pacientes que pertenecen al grupo de alto riesgo.

Los pacientes que obtengan una probabilidad inferior al 50% de padecer cáncer de pulmón pueden ser seguidos con determinaciones seriadas de estos marcadores de manera que se incorporen al programa de RX y Citología sí en algún momento su probabilidad supera el 50%.

Este método ofrece las ventajas de eliminar en gran parte los errores por apreciación subjetiva ya que se trata de una determinación analítica en la cual vamos a obtener un resultado cuantitativo, más la edad, otro dato cuantitativo. Es un método no cruento que se puede aplicar a grandes poblaciones ampliando así el beneficio real de un programa de screening. Por otra parte los sujetos que obtengan una muy alta probabilidad pueden beneficiarse de un examen más profundo con métodos diagnósticos como el CT o la broncoscopia encaminados a despistar o confirmar su situación.

## **CONCLUSIONES**

1º.-Todos los marcadores seleccionados: CEA, PHI, AFP, CA125 y FRR presentan diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) entre pacientes con cáncer de pulmón y pacientes sin cáncer de pulmón.

2º.-La batería de marcadores seleccionada incluye CEA, CA 125, FRR y se incluye como factor añadido la edad.

3º.-Con estos marcadores y la edad se puede calcular la probabilidad de que un sujeto padezca o no cáncer de pulmón, multiplicando cada valor absoluto por su coeficiente de correlación y aplicando la fórmula:  $p = e / (1 + e)$ , donde

$$e = -8.898 + 0.0862 * \text{edad} + 0.5724 * \text{CEA} + 0.1363 * \text{CA125} + 0.0031 * \text{Ferr}$$

4º.-La Sensibilidad de este procedimiento es del 83.8%, su Especificidad de 85.6% y su Índice de Corrección del 84.7%

5º.-Una aplicación práctica de este modelo es seleccionar dentro de la población de alto riesgo para padecer cáncer de pulmón, aquellos con mayor probabilidad, los cuales se pueden beneficiar de un programa de screening seriado con radiología de tórax y citología de esputo.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1..... **Abad F., Marco J., Marco V.:** Carcinoma Broncogenico. *Medicine* 1982; 25: 1619-1639.
- 2..... **Abbott Div. Diag.:** Abbott SCC Riabead. 82-3354/R1 B33413.
- 3..... **Abelev G.I.:** Alpha-fetoprotein in oncogenesis and its association with malignant tumours: *Adv Cancer Res*: 1971; 14: 295-358.
- 4..... **Agüero R., Duran J., Pagola H. et al:** Papel de la Tomografía Computerizada de tórax en el estudio de extensión del carcinoma broncogénico. *Arch Broncol* 1990;26: 65.
- 5..... **Agustí-Vidal A., Martin A., Faus R.:** Diagnóstico de naturaleza. En: Agustí-Vidal A., Estapé J., Sanchez-Lloret eds. *Monografías clínicas en oncología. Cancer de Pulmón.* Barcelona: Doyma, 1990; 9-18.
- 6..... **De AK, Hardy R.E.:** Elucidation of sialyltransferase as a tumor marker. *Ind J Biochem-Biophys* 1990; 27: 452-455.
- 7..... **Akoun G., Scarna H., Milleron B., Benlchou M., Herman D.:** Serum Neuron-Specific Enolase: A marker for disease extent and response to therapy for SCLC: *Chest* 1985; 87:39-43.
- 8..... **Alvarez-Sala R., Blasco R., Callol L. et al:** Tumor markers in broncho-alveolar lavage. *Acta Oncol* 1989; 28: 290-291.
- 9..... **Anderson T.A., Moy P.M., Holmes E.C.:** Factors affecting survival in superior sulcus tumors. *J Clin Oncol* 1986, 4: 1598-1603.

- 10.... **De Angelis G.**, De Marinis F., Bigioni D. et al: Usefulness of CEA, TPA, NSE and TK in the monitoring and prognosis of primary carcinoma of the lung. *J Nucl Med Allied Sci* 1990; 34: 135-140.
- 11.... **Arenas J.**, Díaz A.E., Alcaide M.J. et al: Serum CK-BB as a tumor marker in patients with carcinoma confirmed histologically. *Clin Chim Acta* 1989; 30: 183-193.
- 12.... **Aronchick J.M.**: CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma. *Radiol Clin of N.A.* 1990; 28: 573-581.
- 13.... **Arony R.S.**, Dermody W.C., Aldenfender P. et al: Multiple sequential biomarkers in monitoring patients with carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 859-866.
- 14.... **Arriagada R.**, Le Chevalier T.: Report on the IASLC Le Havre Workshop on combined modality treatment in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1988; 4: 59.
- 15.... **Asseo P.P.** & Tracopoulos G.D.: Phosphohexose isomerase in lung cancer. *Clin Chem* 1988; 34: 649-650.
- 16.... **Astudillo J.**, Conill C., Teixidor J. et al: Tamaño tumoral como factor pronóstico en el carcinoma broncogénico. *Arch Broncol* 1990; 26: 64.
- 17.... **Auerbach O.**, Stout A.P., Hammond E.C. et al: changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *N Engl J Med* 1961; 265: 253.

- 18.... **Bacchus H.:** Serum glycoproteins in cancer. *Prog Clin Path* 1975; 6: 111-135.
- 19.... **Bains M.S.:** Surgical treatment of lung cancer. *Chest* 1991; 00: 826-837.
- 20.... **Balibrea J.L.:** Tumores Pulmonares. En Balibrea J.L. ed. *Tratado de cirugía*. Barcelona: Toray, 1988; 1258-1280.
- 21.... **Balibrea J.L., Suarez A., Torres A.J.:** Programas de screening en el cáncer de pulmón. *Cirugía Española* 1989; 46: 92-99.
- 22.... **Bakan N., Bakan E., Suerden M., Yigitoglu M.R.:** Serum zinc and angiotensin-converting enzyme levels in patients with lung cancer. *Biofactors* 1988; 1: 177-178.
- 23.... **Bangma P.J.:** Postoperative radiotherapy. En *Moder radiotherapy. Carcinoma of the bronchus*. T J Deeley Ed New York Appleton Century Crofts 1971; 163-170.
- 24.... **Baranovsky A., Myers M.H.:** cancer Incidence and survival in patients 65 years of age and olders. *CA* 1986; 36: 26-41.
- 25.... **Baron R.L., Levitt R.G., Sagel S.S. et al:** Computed tomography in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1982; 145: 727.
- 26.... **Barrajon E., Fernandez O., Calvo F.A.:** Metástasis cerebrales: controversias clínico-terapéuticas. *Cirugía Española* 1989; 46: 153-158.
- 27.... **Bates S.E.:** Tumor markers: value and limitation in the management of cancer patient. *Cancer Treat Rev* 1985; 12:163-230.
- 28.... **Bates S.E., Longo D.L.:** Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Seminars in oncology* 1987; 14: 102-178.

- 29.... **Bates S.E.:** Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Int Med* 1991; 115: 623-640.
- 30.... **Beauduin M.,** Baldewyins P.: Comparative evolution of the clinical relevance of CEA and Ferritin testing. *Int Symp on markers for diagnosis and monitoring of human cancer. Abst* 1981; 5: 35.
- 31.... **Beer O.T.,** Dubowy J., Jimenez F.A.: Osteoblastic metastases from bronchogenic carcinoma. *Am J Roentgenol Ther Nucl Med* 1984; 91: 161.
- 32.... **Bernal M.:** Tasas de incidencia de cáncer en España durante la década 1978-1987. *Oncología* 1992; 15: 89-96.
- 33.... **Bisset J.P.,** Kleisbauer J.P., Roux F., Treffot M.J.: Carbohydrate 19.9 Tm sèrique et cancer bronchique. *Path Biol* 1985; 33: 672-676.
- 34.... **Bitran J.,** Desser R.K., Demeester T.R. et al: Cyclophosphamine, Adriamycin, Methotrexate and Procarbazine (CAMP), efective fourdrug combination chemotherapy for metastasic non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Res* 1976, 60: 1225-1230.
- 35.... **Bjorklund B.,** Bjorklund V.: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissue by cyto-immunological technique: Presence of an insoluble heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 1957; 10: 153-183.

- 36.... **Bjorklund B.**, Lundblad G., Bjorklund V.: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique: II. Nature of tumor antigen. *Int Arch Allergy* 1958, 12: 241-261.
- 37.... **Blair O.M.**, Goldenberg D.M.: A correlative study of bronchial cytology, bronchial washing CEA, and plasma CEA in the diagnosis of bronchogenic cancer. *Acta Cytolol* 1974; 18: 510-514.
- 38.... **Bloedorn F.G.**, Cowley R.A., Cuccia C.A. et al: Combined therapy: irradiation and surgery in the treatment of bronchogenic carcinoma. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1961, 85: 875.
- 39.... **Body J.J.**, Sculier J.P. Raymakers N. et al: Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1552-1556.
- 40.... **Bonfiglio T.A.**: Cytopathologic interpretation of transthoracic fine-needle biopsies. *N Y Masson Monographs on diagnostic cytopathology* 1983.
- 41.... **Bononi P.**, Mehta C., Ruckdeschel J.: phase II-II trial in patients with metastatic non-small cell lung cancer. An ecog study. *Proc Asco* 1987; 6: 177.
- 42.... **Borgelt B.**, Gelber R., Kramer S. et al: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.

- 43.... **Borgelt B.**, Gelber R., Kramer S. et al: The palliation of hepatic metastases: results of the radiation therapy oncology group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 587-591.
- 44.... **Boucot K.R.**, Carnahan W., Cooper D.A. et al: Philadelphia pulmonary neoplasm research project: preliminary report. *J Am Med Ass* 1955; 157: 440-444.
- 45.... **Boucot K.R.** & Weiss W.: Is a curable lung cancer detected by semiannual screening? *J Am Med Ass* 1973; 224: 1361-1365.
- 46.... **Brady L.W.**, Cander L., Evans G.C. et al: Carcinoma of the lung: results of supervoltage radiation therapy. *Arch Surg* 1965; 90: 90.
- 47.... **Bramardi A.M.**, Buccheri G.F., Ferrigno D., Vola F., Curcio A.: Comparative study of CEA, TPA and CA50 in patients with bronchogenic carcinoma. *Bull Europ Physiopath Respir* 1986; 22: 98.
- 48.... **Brett G.Z.**: Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br Med J* 1969; 4: 260-262.
- 49.... **Bromley L.L.**, Szur L.: Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus: experience with 66 patients. *Lancet* 1955; 2: 937.
- 50.... **Buccheri G.F.**, Violante B., Sartoris A.M. et al: Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 2389-2396.

- 51.... **Buccheri G.F.**, Ferrigno D., Sartoris A.M. et al: Tumor markers in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 42-50.
- 52.... **Buccheri G.F.**, Ferrigno D.: Usefulness of TPA in staging, monitoring and prognosis of lung cancer. *Chest* 1988; 93: 565-570.
- 53.... **Burt M.F.**, Pomerantz A.H., Bains M.S. et al: Results of Surgical Treatment of Stege III Lung Cancer Invading The Mediastinum. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 987-1001.
- 54.... **Cairncross J.G.**, Kim J.H., Posner J.B.: Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980; 7: 530-541.
- 55.... **Callejas M.A.**: Tomografía axial computerizada y gammagrafía pulmonar con Galio en la evaluación preoperatoria del paciente broncogénico. *Cirugía Española* 1989; 46: 51-55.
- 56.... **Canti G.**: The role of cytology in diagnosis. En *Bronchial Carcinoma. An integrated approach to diagnosis and management.* ed Bates, Springer-Verlag; Berlin, Heidelberg, New York. Tokio 1984; 61-75.
- 57.... **Carlens E.**: Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959; 36: 343.
- 58.... **Carrasco J.L.**: *El Método Estadístico en la Investigación Médica.* Ed Ciencia 3 1986. Madrid 3ª ed.

- 59.... **Carter D.:** Squamous cell carcinoma of the lung. An update. *Semin Diagn Pathol* 1985; 2: 226-234.
- 60.... **Casillas M., Paris F.:** Carcinoma broncopulmonar con invasión parietal. Problemática actual y factores que influyen en la supervivencia. *Cirugía Española* 1989; 46: 102-109.
- 61.... **Castelli M., Salvati F., Cruciani A. et al:** Comparative analysis of CEA and SCC serum markers with IAP in human lung cancer. *The I J Biol mark* 1989; 4: 45-50.
- 62.... **Caya J.G., Wollenberg N.J., Clowry L.J.:** The significance of positive respiratory cytology determinations in a series of 327 patients. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 155-159.
- 63.... **Chvapril M.:** Efecto del Zinc sobre células y biomembranas. *Med Clin N Am* 1976; 60: 799-812.
- 64.... **Clayton F.:** Bronchioloalveolar carcinomas. Cell types, patterns of growth and prognostic correlates. *Cancer* 1986, 57: 1555-1564.
- 65.... **Cohen M.H. & Matthews M.J.:** Small cell carcinoma. A distinct clinicopathologic entity. *Semin Oncol* 1978; 5: 234-243.
- 66.... **Cooper J.D., Pearson F.G., Tood T. et al:** Radiotherapy alone for patients with operable carcinoma of the lung. *Chest* 1985; 87: 289.
- 67.... **Concannon J.P., Dalbow M.H., Liebber G.A. et al:** The carcinoembryonic antigen assay in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1974; 34: 184-188.

- 68.... **Concannon J.P.**, Dalbow M.H., Hodgson S.F. et al: Prognostic value of preoperative CEA plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1477-1483.
- 69.... **Crawford J.**, O'Rourke M.A., Cohen H.J.: Age factors in the management of lung cancer. In Yancik R, Yates J.W. eds. *Cancer in the elderly: approaches to early detection and treatment*. New York: Sringer 1989, 177-203.
- 70.... **Cuberes R.**, Suárez A., Torres A. et al: Enzima convertidora de angiotensina en el cáncer de pulmón. *Cir Esp* 1990; 47: 141-144.
- 71.... **Della Torre H.A.**, Clodny J., Gaitan J., Dagostino J., Kauffer C.: Cáncer de pulmón. Relación entre el tamaño tumoral, el tipo histológico y asociación de metástasis ganglionares mediastínicas. Estudio en 77 cánceres operados. *Cirugía Española* 1990; 48: 20-24.
- 72.... **Denoix P.F.**: Enquete permanent dans les centres anticancéreux. *Bull Inst Nat Hyg. Paris* 1946: 70.
- 73.... **Dent P.B.**, Mcculloch P.B., Wesley-James O. et al: Measurement of CEA in patient with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1484-1491.
- 74.... **Dezeure F.**, Sarhan S., Seiler N.: Chain-fluorinated polyamines as tumor markers-IV. Comparison of 2-fluoroputrescine and 2,2-difluoroputrescine as substrates of spermidine synthase in vitro and in vivo. *Int J Biochem* 1988; 20: 1299-1312.

- 75.... **Diez M.**, Cerdan F.J., Arrollo M., Balibrea J.L.: Use of de cooper/zinc ratio in the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 1989; 63. 726-731.
- 76.... **Diez M.**, Cerdan F.J., Ortega M., Balibrea J.L.: Utilización de marcadores tumorales en el cáncer de pulmón. Estudio comparativo entre CEA, CA125, Ferritina, Beta HCG y Beta-2-microglobulina. *Cirugía Española* 1989; 46: 337-342.
- 77.... **Diez M.**, Cerdan F.J., Ortega M., Torres A., Picardo A. Balibrea J.L.: Evaluation of serum CA125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67: 150-155.
- 78.... **Diez M.**, Torres A., Ortega M., Maestro M.L., Picardo A., Hernando F., Granell J., Balibrea J.L.: Determination of serum neuron-specific enlase in non-small cell lung cancer patients. *Oncology Enero* 1992 (en prensa).
- 79.... **Diez M.**, Torres A., Ortega M., Maestro M.L., Gomez A., Cidoncha A., Hernando F., Granell J., Balibrea J.L.: Multiple tumor marker assay in non-small cell lung cancer. *Oncology Mayo* 1992 (en prensa).
- 80.... **Dodds L.**, Davis S., Polissar L.: A population-based study of lung cancer incidence trends by histologic type, 1974-81. *JNCI* 1986; 767: 21.
- 81.... **Doyle L.A.** & Aisner J.: Clinical presentation of lung cancer. En Roth J.A., Ruckdeschel J.C. eds. *Thoracic oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders Comp. 1989; 52-77.

- 82.... **Duffy M.J.:** New cancer markers. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 379-87.
- 83.... **Dulmet-Brender E.,** Jaubert F., Huchon G.: Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 1358-1364.
- 84.... **Dunnick N.R.,** Ihae D.C., Johnston-Early A.: Abdominal CT in the evaluation of small cell carcinoma of the lung. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1979; 133: 1085-1088.
- 85.... **Duran J.,** Agüero R., Ondiviela R. et al: Tomografía Computerizada de adenopatías intratorácicas según la nueva clasificación del carcinoma broncogénico. Identificación de las áreas ganglionares de la American Thoracic Society. *Arch Broncol* 1990; 26: 66.
- 86.... **Duran J.,** Agüero R., Ondiviela R. et al: Pronóstico de las metástasis ganglionares en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas. *Arch Broncol* 1990; 26: 66.
- 87.... **Eberlein-Gonska M.,** Wiedenmann B., Waldherr R.: Synaptophysin, chromogranin A and neuron-specific enolase as tumor markers in neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and lung. An immunohistochemical study. *Pathologie* 1989; 10: 228-233.
- 88.... **Ebert W.,**Kaiser K., Buelzerbruck H., Vogt-Moycopf I.: Diagnostic validity of the SCC antigen assays in squamous cell carcinoma of the lung. *J Tumor Marker Oncol* 1988; 3: 35-44.

- 89.... **Eimoto T.**, Teshima K., Shirakusa T., & Kikuchi M.: Ultrastructure of well-diferenciated adenocarcinomas of the lung with special reference to bronchioloalveolar carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8: 177-190.
- 90.... **Eimoto H.**, Tsutsumi M., Nakajima A. et al: Expression of the glutathione-S-transferase placental form in human lung carcinomas. *Carcinogenesis* 1988; 9: 2325-2327.
- 91.... **Einhorn L.H.**, Loehrer P.J., Williams S.D: et al: Random prospective study of Vindesine versus Vindesine plus High-dose Cisplatin versus Vindesine plus Cisplatin plus Mitomicin C in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1047-1048.
- 92.... **Elin R.J.** & Wolf S.M.: Effect of induced fever on serum iron and Ferritin concentration in man. *Blood* 1977; 49: 147.
- 93.... **Ellison M.L.**, Lamb D., Rivet J. et al: Quantitative aspects of CEA output by a human lung carcinoma cell line. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 309-314.
- 94.... **Eriksson B.**, Arnberg H., Oberg K. et al.: Cromogranins: new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol* 1989; 28: 325-329.
- 95.... **Erozan Y.S.** & Frost S.K.: Cytopathologic diagnosis of cancer in pulmonary material: a critical Histopathologic correlation. *Acta Cytol* 1970; 14: 560-565.

- 96.... **Faber L.P.**: Results of Surgical Treatment of Stage III Lung Carcinoma with Carinal Proximity: The Role of Sleeve Lobectomy versus Neumonectomy and the Role of Sleeve Pneumonectomy. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1001-1015.
- 97.... **Faling L.J.**, Pugatch R.D., Jung-Legg I. et al: Computed tomographic scanning of the mediastinum in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Rspir Dis* 1981; 124: 690.
- 98.... **Farante G.** & Chacon R.: Utilidad de los marcadores tumorales en oncología. En Veronesi U. Ed: *Avances en Oncología*. (ESO) Milan 1990; 49-63.
- 99.... **Ferrandez A.**, Gonzalez M., LLombart A.: Problemas diagnósticos en la citopatología pulmonar con especial atención a la citología del esputo. *Cirugía Española* 1989; 46: 17-31.
- 100.... **Fischbach W.** & Jany B.: Neuron-Specific Enolase in the diagnosis and therapy monitoring of lung cancer: a comparison with CEA, TPA, Ferritin and Calcitonina. *Int J Biol Markers* 1986; 1: 129-136.
- 101.... **Fitzgibbons P.L.** & Kern W.H.: Adenosquamous carcinoma of the lung: A clinical and pathologic study of seven cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 463-466.
- 102... **Flehinger B.J.**, Kimmel M., Melamed M.R.: Natured history of adenocarcinoma-large cell carcinoma of the lung: conclusions from screening programs in New York and Baltimore. *J Nat Cancer Inst* 1988; 80: 337-344.

- 103... **Fletcher C., Rider C.C., Taylor C.B.:** Enolase isoenzymes. III. Chromatographics and immunological characteristics of rat brain enolase. *Biochim Biophys Acta* 1976; 472: 245-252.
- 104... **Frank A.L.:** Epidemiology of lung cancer. En Roth J.A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. eds: *Thoracic Oncology*. Ed Saunders Company Philadelphia 1989; 6-16.
- 105... **Gail H.G., Eagan R.T., Feld R. et al:** Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the lung cancer study group. *Cancer* 1984; 54: 1802-1810.
- 106... **Gail H.M., Muenz L., McIntire K.R., et al:** Multiple markers for lung cancer diagnosis: validation of models for advanced lung cancer. *J N C I* 1986; 76: 805-811.
- 107... **Gail M.H., Muenz L., McIntire K.R. et al:** Multiple markers for lung cancer diagnosis: validation of models for localized lung cancer. *J N C I* 1988; 80: 97-102.
- 108... **Ganz P.A., Baras M., Yeungma P. Elashoff R.M.:** Monitoring the therapy of lung cancer with Ó1 Acid Glycoprotein. *Cancer Res* 1984; 44: 5415-5421.
- 109... **Garcia A., Galan G., Paris F.:** La exploración mediastínica "selectiva" (Mediastinoscopia e Hilioscopia) en la valoración preoperatoria del cáncer broncopulmonar. *Cirugía Española* 1989; 46: 66-70.
- 110... **Gatter K.C., Dunnill M.S., VanMuijen G.N.P. et al:** Human lung tumours may coexpress different classes of intermediate filaments. *J Clin Pathol* 1986; 39: 950-954.

- 111... **Genereux G.P.** & Howie J.L.: Normal mediastinal lymph node size and number: CT and anatomic study. *A J R* 1984; 142: 1095.
- 112... **Gibbons J.H.**, Templenton J.Y., Nealon T.F.: Factors which influence long term survival of patients with cancer of the lung. *Ann Surg* 1957; 145: 637.
- 113... **Gilbert F.**, Walop W., Chan J.S. et al: The role of the NH<sub>2</sub>-terminal portion of Pro-opiomelanocortin as a biomarker for human lung cancer. *Clin Invest Med* 1987; 10: 372-376.
- 114... **Ginsberg R.J.**, Hill L.D., Eagan R.T. et al: Modern thirty-day operative mortality for surgical resection in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc SURG* 1983; 86: 654-658.
- 115... **Ginsberg R.J.**: Evaluation of the Mediastinum by Invasive Techniques. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1025-1037.
- 116... **Ginsberg R.J.**, Goldberg M., Waters P.F.: Surgery for non-small cell lung cancer. En Roth J.A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. eds: *Thoracic Oncology*. Ed Saunders Company Philadelphia 1989; 177-200.
- 117... **Glaubitt D.**, Cordoni-Voutsas M.: Tumor markers in serum with particular reference to CA125, CA199 in patients with non-small cell lung cancer. En Greten H. & Klapdor R. eds. *New tumor associated antigens*. New York: Georg Thieme Verlag, 1986; 204-209.
- 118... **Glazer G.M.**, Orringer M.B., Gross C.H. et al: The mediastinum in non-small cell lung cancer: CT-Surgical correlation. *A J R* 1984; 142: 1101.

- 119... **Glazer G.M.**, Gross B.H., Quint L.E.: Normal mediastinal lymph nodes: Number and size according to American Thoracic Society Mapping. *A J R* 1985; 144-261.
- 120... **Goldstein N.**, Lippmann M.L., Goldberg S.K. et al: Usefulness of tumor marker in serum and bronchoalveolar lavage of patient undergoing fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 60-64.
- 121... **Gomm S.A.**, Keevil B.G., Thatcher N., Hasleton P.S., Swindell R.S.: The value of tumor marker in Lung cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 797-804.
- 122... **Gonsalvez G.**, Rodriguez J., Miralles T., Naya J.L. De Linera F.A.: Supervivencia de 197 carcinomas bronquiales no microcíticos tratados con neumectomía. *Arch Broncol* 1990; 26: 66.
- 123... **Gonzalez Baron M.**, Espinosa J., De la Gandara J. et al: Utilidad practica de los marcadores tumorales serológicos en el carcinoma de pulmón. *Medicina Clínica* 1991; 96: 707.
- 124... **Gordon E.F.**, Gorder R.E., Passal D.B.: Zinc metabolism: basic, clinical and behavioral aspects. *J Pediatrics* 1981; 99: 341-349.
- 125... **Goslin R.H.**, O'Brien M.J., Skarin A.T. et al: Plasma CEA levels, CEA tissue staining and histology of small cell cancer of the lung. *Proc Am Assoc Cancer Res and Asco* 1981; 22: 345.
- 126... **Graziano S.L.**, Mazid R., Newman N et al: The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-

- small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1398-1406.
- 127... **Gronowitz J.S.**, Bergström R., Nou E. et al: Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 66: 722-732.
- 128... **Gropp C.**, Havemann F.G., Lehmann F.G.: Carcinoembryonic antigen and Ferritin in patient with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 1978; 42: 2802-2808.
- 129... **Gropp C.**, Havemann K., Schever A.: Ectopic hormones in lung cancer patients at diagnosis and during therapy. *Cancer* 1980; 46: 347-354.
- 130... **Gropp C.**, Hevemann K., Schever A.: The use of CEA and peptide hormones to stage and monitor patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1047-1053.
- 131... **Guttman R.**: Results of radiotherapy in cancer of the lung classified as a inoperable at exploratory thoracotomy. *Cancer* 1964; 17: 37.
- 132... **Hansen M.** & Pedersen A.G.: Tumor markers in patients with lung cancer. *Chest* 1986; 89: 219-224.
- 133... **Hansen H.J.**, Iversen J., Lihme A., Thorkild C., Hansen M.: Acute phase reaction heterogeneity and microheterogeneity of serum proteins as nonspecific tumor markers in lung cancer. *Cancer* 1987; 60: 1630-1637.
- 134... **Hansen M.** & Hansen H.J.: Tumor markers in the clinical management of patients with small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1989; 2: 700-701.

- 135... **Harach H.R.**, Skinner M., Gibbs A.R.: Biological markers in human lung carcinoma: an immunopathological study of six antigens. *Thorax* 1983; 38: 937-941.
- 136... **Harding M.**, McAllister J., Hulks G. et al: Neurone specific enolase in small cell lung cancer: a tumor marker of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990; 61: 605-610.
- 137... **Heelan R.T.**, Bains M.S. & Yeh S.: Medical Imaging in Lung Cancer. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1015-1025.
- 138... **Hendrick A.M.**, Mitchell M.D., Harris A.L.: Plasma prostaglandins in lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1069-1071.
- 139... **Herman P.G.**, Hessel S.J.: The diagnostic accuracy and complications of closed lung biopsies. *Radiology* 1977; 125: 11-14.
- 140... **Hernandez J.**, Garcia J.M., Martinez M.A. et al: Seric SLX values in patients with lung tumors. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 35-36.
- 141... **Heymanns J.**, Neumann K., Havemann K.: Tetanus toxin as a marker for small-cell lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 1989; 115: 537-542.
- 142... **Higgins G.A.** & Beebe G.W.: Bronchogenic carcinoma: factors in survival. *Arch Surg* 1967; 94: 539-549.
- 143... **Hilaris B.S.** & Nori D.: The Role of External Radiation and Brachytherapy in Unresectable Non\_Small Cell Lung Cancer. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1061-1073.

- 144... **Hilton G.** Present position relating to cancer of the lung: results with radiotherapy alone. *Thorax* 1960; 15: 17.
- 145... **Hiratani K.**, Sakito O., Mukae H. et al: Carbohydrate antigens in pleural effusion from patients with lung cancer. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1989; 27: 673-678.
- 146... **Hirsch F.R.** & Hansen H.: The clinical relevancer of recent developments in pathology and biology of small cell lung cancer. *Chest* 1989; 96: 34-37.
- 147... **Holmes E.C.:** Treatment of Stage II Lung Cancer (T1 N1 and T2 N1). *Surg Clin of NA* 1987; 67: 945-951.
- 148... **Holmes E.C.:** Surgycal adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. En Roth J.A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. eds: *Thoracic Oncology*. Ed Saunders Company Philadelphia 1989; 200-206.
- 149... **Hosmer D.W.** & Lemeshow S.: *Applied Logistic Regression*. Ed Wiley-Interscience Publication. Wiley & Sons eds. NY 1989.
- 150... **Howie A.F.**, Douglas J.G., Fergusson R.J., Beckett G.J.: Measurement of glutathione S-transferase pi isoenzyme in plasma, a possible marker for adenocarcinoma of the lung. *Clin Chem* 1990; 36: 453-456.
- 151... **Howie A.F.**, Bell D., Hayes P.C., Hayes J.D., Beckett G.J.: Glutathione S-transferase isoenzymes in human bronchoalveolar lavage: a possible early marker for the detection of lung cancer. *Carcinogenesis* 1990; 11: 295-300.

- 152... **Hyde L. & Hyde C.I.:** Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974; 65: 299-306.
- 153... **Hutti E., Poukkula A., Uksila E.:** Serum copper levels in patient with lung cancer. *Respiration* 1980; 40: 112-116.
- 154... **Iguchi H., Hara N., Hayashi I., Ohta M. et al:** Elevation of a novel pituitary protein (7B2) in the plasma in small cell carcinoma of the lung. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1225-1232.
- 155... **Ikeda I.:** Two site radioimmunoassay (sandwich) assay of SCC antigen using monoclonal antibodies. In Kato H., Debruijn H.W., Ebert W., Heberman R.B., Johnson J.P. eds. *Squamous cell carcinoma antigen in the management of squamous cell carcinoma*. Princeton: Excerpta Medica 1987; 215-226.
- 156... **Jamieson H.P.G., Walbaum P.R., Cormack R.J.:** Surgical management of bronchial carcinoma invading the chest wall. *Thorax* 1979; 34: 612-615.
- 157... **Jaques G., Bepler G., Holle R. et al:** Prognostic value of pretreatment CEA, NSE and CK-BB levels in sera of patients with SCLC. *Cancer* 1988; 62: 125-134.
- 158... **Jensik R.J., Faber L.P., Cittle C.F.:** Segmental resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 475.
- 159... **Jibiki K., Demura R., Abe Y. et al :** A clinical evaluation of CA125 levels in serum, ascites and pleural effusion. *Gan No Rinsho* 1987; 33: 1756-1762.

- 160... **Johnson B.E.**, Grayson Y. et al: Supervivencia a los diez años de los pacientes con carcinoma de pulmón de pequeñas células tratados con quimioterapia combinada con irradiación o sin ella. *J Clin Oncol* 1990; 8: 396-401.
- 161... **Johnson R.R.J.**: Radiotherapy: primary and/or adjuvant modality. En: Willian W., Wilson H.E., Yohn D.E. eds.: Perspectives in lung cancer. (Fredetick E. Jones Memorial Symposium in Thoracic Surgery, Columbus, Ohio 1976) Basel, Karger 1977; 74.
- 162... **Johnston M.R.**: selecting patients with lung cancer for surgical therapy. *Sem Oncol* 1988; 15: 246-254.
- 163... **Kabat C.G.** & Winder E.L.: Lung cancer in non-smokers. *Cancer* 1984; 53: 1214.
- 164... **Kaiser L.R.**: Diagnostic and Therapeutic Uses of Pleuroscopy (Thoracoscopy) in Lung Cancer. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1081-1087.
- 165... **Kayser K.**, Schmid W., Ebert W., Wiedenmann B.: Expression of neuroendocrine markers (neuronspecific enolase, synaptophysin and bombesin) in carcinoma of the lung. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 412-417.
- 166... **Kato H.**, Torigoe T.: Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 41: 1621-1628.
- 167... **Kato K.**, Ishiguro Y., Suzuki F., Ito A., Semba R.: Distribution of nervous system specific form of enolase in peripheral tissues. *Brain Res* 1982; 237: 441-448.

- 168... **Kato K.**, Ishiguro Y., Ariyoshi Y.: Enolase isoenzymes as disease markers: distribution of the three enolase subunits (alfa, beta y gamma) in various human tissues. *Disease Markers* 1983; 1: 213-220.
- 169... **Kellerman G.**, Shaw C.R., Luyten-Kellerman M.: Aryl hydrocarbon hidroxilase inducidity and bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289: 934-937.
- 170... **Kiyono K.**, Sone S., Sakai F. et al: The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *A J R* 1988; 150: 771.
- 171... **Kohn J.**, Orr A.H., McElwain T.J. et al: Serum alpha-Protein in patients with testicular tumour. *Lancet* 1976; 11: 433-436.
- 172... **Kolaric K.**, Regularic A., Fuss V.: Serum copper levels in patients with solid tumors. *Tumori* 1975; 61: 173-177.
- 173... **Koss L. G.**: Diagnostic cytology and its histopathologic bases. Lippincott J.P. ed. Philadelphia 1979.
- 174... **Kotin P.**: Carcinogenesis of the lung: Environment ann host factors. En Liebow A.A. & Smith D.E. Eds: *The lung*. Baltimore, Willians & Wilkins 1968; 203.
- 175... **Kreyberg L.**: Histological typing of lung tumors. En: *International histologic classification of tumor*. Word Health Organitation. Ginebra 1967.
- 176... **Kris M.G.**, Gralla R.J., Martini N., Stampleman L.V. & Burke M.T.: Preoperative and Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1051-1061.

- 177... **Kushner I.**: The phenomenon of the acute phase response. *Ann New York Acad Sci* 1982; 389: 39-48.
- 178... **Lam S., Palcic B., McLean D. et al**: Detection of early lung cancer using low dose Photofrin II. *Chest* 1990; 97: 333-337.
- 179... **Letanche G., Ogier I., Weynants P. et al**: Valeur diagnostique du dosage de l'antigene carbohydate 19-9 chez les patients porteurs de cancer bronchique primitif. *Rev Pneumol Clin* 1985; 41: 314-316.
- 180... **Libshitz H., McKenna R.J.**: Mediastinal lymph node size in lung cancer. *A J R* 1984; 143: 715.
- 181... **Libschitz H., McKenna K., Mountain C.**: Pattern of mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1986; 90: 229.
- 182... **Linder M.L., Moor J.A., Wright K.**: Ceruplasmin assays in diagnosis and treatment of human lung, breast and gastrointestinal cancer. *J N C I* 1981; 67: 263-275.
- 183... **Lipton A., Harvey H.A., Delong S. et al**: Glycoproteins in human cancer. Circulating levels in cancer serum. *Cancer* 1979; 43: 1766-1771.
- 184... **Lokich J.J.**: Plasma levels in small cell lung cancer: correlation with stage, distribution of metastases and survival. *Cancer* 1982; 50: 2154-2156.
- 185... **Lombardi C., Tassi G.F., Pizzocolo G., Donato F.**: Clinical significance of a multiple biomarker assay in patients with lung cancer. A study with logistic regression analysis. *Chest* 1990; 97: 639-644.

- 186... **Lopez J. & Salvatierra V.:** Problemática del nódulo pulmonar solitario. Fibroscopia y punción transparietal. *Cirugía Española* 1989; 46: 32-39.
- 187... **Lopez Encuentra A., Gonzalez del Rio J., Galvete J.:** Clasificación del carcinoma broncogénico. *Med Clin* 1979; 73: 49-54.
- 188... **Lorenzo A.:** Diferencias entre las cifras séricas del inhibidor alfa 1 de proteasas en el cáncer de pulmón y en el EPOC. *Neoplasia* 1988; 5: 18-21.
- 189... **Loretta M.I.:** Cisplatin, Vindesina and Bleomycin combination chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1983; 51:1050-1055.
- 190... **Loscos J.M. & Ramirez Armengol J.A.:** Endoscopia del tórax. En: Actualización clínica: Aparato Respiratorio. Madrid. Ed Mapfre S.A. 1983; 167-189.
- 191... **Lubin J.H. & Blot W.J.:** Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 383-389.
- 192... **Luke W.P., Pearson P.G., Todd T.R.J. et al:** Prospective evaluation of mediastinoscopy for assessment of carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 53.
- 193... **Lung Cancer Sudy Group:** Effects of post-operative mediastinal radiation on completely resected stage II and III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986; 315: 1377-1381.

- 194... **Luning B.**, Redelius P., Wiklind B., Bjorklund B.: Biochemistry of TPA. En Fishman W. & Sell S. eds. Onco-developmental gene expression. New York. Academic Press 1976; 773-777.
- 195... **Macchia V.**, Mariano A., Cavalcanti M. et al: Tumor marker and lung cancer: correlation between serum and bronchial secretion levels of CEA, TPA, Can Ag CA50, NSE y Ferritin. *Int J Biol Mark* 1987; 2: 151-156.
- 196... **Maestro M.L.:** Valor de los marcadores Tumorales en el cáncer de pulmón. En Díaz Rudio E. ed. *Cáncer de pulmón*. Madrid: Aran Ed 1989; 137-146.
- 197... **Magilligan D.J.**, Rogers J.S., Knighton R.S. et al: Pulmonary neoplasm with solitary cerebral metastases. Results of combined excision. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 690-697.
- 198... **Magilligan D.J.:** Treatment of Lung Cancer Metastatic to the Brain: Results of Combined Excision. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 1073-1081.
- 199... **Maimonis P.**, Mayes D.F., Schaffels Y., Kufe D.: Lung cancer associated protein: development and characterization of a new assay that detects a circulating lung cancer marker. *Cancer Res* 1991; 51: 3838-3842.
- 200... **Malkin A.**, Malkin D.G., Evans W.K. et al: Prognostic value of plasma CEA determinations in SCLC. *Am Assoc Clin Res* 1981; 1: 85.
- 201... **Mallet B.**, Romette J., Costanzo J.: Papel del cobre en patología. *N Presse Med* 1992; 1: 237-240.

- 202... **Marangos P.J.**, Schmechel D., Parma A.M., Clark R.L., Goodwin F.K.: Measurement of Neuron-Specific and Non-Neuronal isoenzymes of Enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 1979; 33: 319-329.
- 203... **Marèchal F.**, Deltour G., Incastaciato C., Carpentier A.C.: Analyse comparative des taux sèriques de CA50, CA125, CA199, Enolase et CEA dans les cancers bronchopulmonaires. *Rev Pneumol Clin* 1987; 43: 224-228.
- 204... **Martin Pérez A.**: Valoración prospectiva de la PAT y del LBA en el diagnóstico del cáncer primitivo de pulmón. Tesis Doctoral. Univ. Barcelona 1987; 214-224.
- 205... **Martini N.**, Flehinger B.J., Zaman M.B. et al: Prospective study of 445 lung carcinomas with mediastinal lymph node metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 390.
- 206... **Martini N. & Flehinger B.J.**: The role of Surgery in N2 Lung Cancer. *Surg Clin of NA* 1987, 67: 1037-1051.
- 207... **Martini N.**: papel de la cirugía en el tratamiento de las metástasis cerebrales del cáncer de pulmón no microcítico. *Cirugía Española* 1989; 46: 159-161.
- 208... **Masaaki K.**, Terasaki P.I., Chia D et al : Use four monoclonal antibodies to detect tumor markers. *Cancer* 1986; 58: 2008-2012.
- 209... **Masayuki N.**, Setsuo H., Futoshi H. et al: Heterogeneous amplification of MYC family oncogenes in small cell lung carcinoma. *Cancer* 1990; 15: 2053-2058.

- 210... **Matsubara Y.**, Nicomiya K., Yasuda Y. et al: Clinical evaluation of tumor markers in patients with lung cancer, laying stress on tissue polipeptide antigen (TPA). *Nipponn Gan Chiryō Gakkai Shi* 1986; 21: 744-751.
- 211... **Matsubara Y.**, Shiota T., Ishida H. et al: Clinical evaluation of serum CA 130 in patients with lung cancer. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi* 1989; 24: 1557-1565.
- 212... **Matthews J.L.**, Richey H.M., Hessel R.A. et al: Thoracic computed tomography in the preoperative evaluation of primary bronchogenic carcinoma. *Arch Intern Med* 1987; 147: 449.
- 213... **McCaughan B.C.**, Martini N., Bains M.S.: Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 8: 8-17.
- 214... **McDowell E.M.** & Trump B.F.: Pulmonary small cell carcinoma showing tripartate differentiation in individual cell. *Hum Pathol* 1981; 12: 286.
- 215... **McGee J.M.**: Screening for lung cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5: 179-185.
- 216... **McNeil T.M.** & Chamberlain J.M.: Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 1966; 2: 532-539.
- 217... **Meek A.G.**: Primary, adjuvant and palliative radiation therapy. *Chest* 1991; 100: 841-845.
- 218... **Melamed M.R.**, Flehinger B.J., Zaman M.B.: Impact of early detection on the clinical course of lung cancer. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 909-923.

- 219... **Mentrida J.M.**, Lopez L., Freixenet J., Varela A.: Mediastinoscopia cervical extendida. Arch broncol 1990; 26: 95.
- 220... **Milleron B.**, Rosencher L., Lebreton L., Carette M.F., Akoun G.: Le bilan extrathoracique du cancer bronchique. A partir de 300 observations. Communication à la Société de pneumologie de langue française. Rev Fr Mal Resp 1985; 5: 330.
- 221... **Milleron B.**, Akoun G., Lebreton C., Rosencher L.: Detection of latent hepatic metastases from bronchogenic carcinoma. Diagnostic value of liver echosonograph. Eur J Resp Dis 1986; 69: 146.
- 222... **Milleron B.**, Mayaud C., Akoun G.: Bilan d'extension du cancer bronchique. La Presse Med 1989; 18: 1387-1389.
- 223... **Mino N.**, Iio A., Hamamoto K.: Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs. Cancer 1988; 62: 730-734.
- 224... **Mizushima Y.**, Nakamura F., Yokoyama A. et al: Auxiliary value of TPA in diagnosing neoplastic diseases. Gan No Rinsho 1986; 32: 779-782.
- 225... **Mizushima Y.**, Hirata H., Izumi S. et al: Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. Oncol 1990; 47: 43-48.
- 226... **Mizushima Y.**, Tsuji H., Izumi s. et al: Clinical evaluation of five tumor marker assay in patients with lung cancer. Anticancer Res 1991; 1: 91-95.

- 227... **Moak G.D.**, Cockerill E.M., Faber M.O. et al: computed tomography us standar radiology in the evaluation of mediastinal adenopathy. *Chest* 1986; 89: 225.
- 228... **Molina R.**, Filella X., Torres M.D. et al: SCC antigen measured in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1990; 36: 251-254.
- 229... **Molina R.**, Santabarbara P., Filella X., Mengual P., Ballesta A.M., Balague A.: Relationship of CA 125 and CA 199 with Lung Carcinoma histological subtype: Preliminary study. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 215-220.
- 230... **Moore D.**, Miller S.J., McKneally M.F.: Lung cancer: a surgeon's approach. *Curr Probl Surg* 1987; 24: 679-758.
- 231... **Moore D.**, Miller S.J., McKneally M.J.: Screening for lung cancer. *Lung Cancer: a surgeron's approach. Curr Probl Surg* 1987; 24: 704-707.
- 232... **Moore D. & McKneally M.F.**: Treatment of Stage I Lung Cancer (T1 N0 M0, T2 N0 M0). *Surg Clin of NA* 1987; 67: 937-945.
- 233... **Mountain C.F.**: The New International Staging System for Lung Cancer. *Surg Clin of NA* 1987; 67: 925-937.
- 234... **Muller T.**, MAarshall R.J., Cooper E.H. et al: The role of serum tumor markers to aid the selection of lung cancer patient for surgery and the assesment of prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1461-1466.

- 235... **Mulshine J.L.** & Ruckdeschel J.C.: The role of chemotherapy in the management of disseminated non-small cell lung cancer. En Roth J.A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. eds: Thoracic Oncology. Ed Saunders Company Philadelphia 1989; 220-229.
- 236... **Mulshine J.L.**, Treston A.M., Scott F.M. et al: Lung cancer: rational strategies for early detection and intervention. *Oncology* 1991; 5: 25-32.
- 237... **Mur E.**, Navarro M., Genolla J. Ruibal A.: Serum Neuron-Specific Enolase levels in lung pathologies. Our experience. *The Int J. Biol Mark* 1987; 2: 211-212.
- 238... **De Murphy C.A.**, Vidal A., Cortes P. et al: Physicochemical and radiopharmacokinetic characteristics of Tc 99m tetracycline: a tumor marker. *Rev Invest Clin* 1987; 39: 349-353.
- 239... **Naoko M.**, Atsushi H., Hamamoto K.: Availability of tumor-antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma (SCC) of the lung and other organs. *Cancer* 1988; 62: 730-734.
- 240... **Neri B.**, Bartalucci S., Gemelli M.T., Tommasi M., Bacalli S.: Creatine Kinase isoenzyme BB: a lung cancer associated marker. *Int J Biol Markers* 1988; 3: 19-22.
- 241... **Niderle N.**, Alberti W., Stuschke M.: Prospective randomized study comparing immediate radiotherapy, chemo plus radiotherapy or delayed radiotherapy in limited disease NSCLC. *Proc Asco* 1988; 214: 830.

- 242... **North W.G.**, Ware J., Maurer L.H., Chahiniam A.P., Perry M.: Neurophysinns as tumor markers for small cell carcinoma of the lung. A cancer and leukemia group B evaluation. *Cancer* 1988; 62: 1343-1347.
- 243... **Nutini S.**, Cappelli G., Benucci A., Catalani C., Nozzoli F.: Serum NSE, CEA, CT, CA153 levels in human lung cancer. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 198-202.
- 244... **Ordoñez A.**, Garcia C., Feliu J.: Estado actual en el tratamiento del carcinoma broncopulmonar no microcelular. *Arch Bronco* 1989; 25: 40-44.
- 245... **Ortega L.**, Torres A.J., Balibrea J.L.: Características microscópicas y ultraestructurales del cáncer de pulmón. *Cirugía Española* 1989; 1: 3-11.
- 246... **Osborne D.R.**, Korobkin M., Ravin C.E. et al: Comparison of plain radiography, conventional tomography and computed tomography in detecting lymph node metastases from lung carcinoma. *Radiology* 1982; 142: 157.
- 247... **Paone J.F.**, Kardana A., Rogers G.T. et al: Preoperative CEA levels correlated with postoperative pathological staging in bronchial carcinoma. *Thorax* 1980; 35: 920-924.
- 248... **Paris F.**, Padilla J.: Factores pronósticos en la cirugía del cáncer broncopulmonar. En: *Tratado de cirugía*. Ed: Balibrea JL. Ed Toray Barcelona 1988: 1280-1286.
- 249... **Patel P.S.**, Baxi B.R., Balar D.B.: Significance of serum sialoglycoproteins in patients with lung cancer. *Neoplasma* 1989; 36: 53-59.

- 250... **Patterson G.A.**, Ilves R., Ginsberg R.J. et al: The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 692-697.
- 251... **Patterson G.A.** : Neoadjuvant therapy of lung cancer. *Chest* 1991; 100: 845-846.
- 252... **Patterson T.**, Klockars M., Froseth B.: Neuron specific enolase in the diagnosis of small-cell lung cancer with pleural effusion: a negative report. *Eur Respir J* 1988; 1: 698-700.
- 253... **Pau F.**, De Angelis G., Antilli A. et al: Valore pronostico dell antigene carcinoembrionario e dell antigene polipeptidico tissulare nel cancro polmonare primitivo "non small cell". *Min Pneum* 1985; 24: 27-29.
- 254... **Paus E.** & Nustad K.: Immunoradiometric assay for alphasgamma and gammagamma enolase (NSE) with use of monoclonal antibodies and magnetizable polymer particles. *Clin Chem* 1989; 35: 2034-2038.
- 255... **Pauwels R.** & Van der Stracten. Plasma levels of carcinoembryonic antigen in bronchial carcinoma and chronic bronchitis. *Thorac* 1975; 30: 560-563.
- 256... **Pearson F.G.**, Delarme N.C., Ilves R. et al: Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 1.
- 257... **Pearson F.G.**: Lung cancer: the past-twenty-five years. *Chest* 1986; 89: 200s.

- 258... **Pecchio F.**, Rapellino M., Ricci E. et al: TA 4-SCC versus CEA sensitivity for lung cancer. *Tumori* 1988; 74: 393-395.
- 259... **Perez C.A.**, Stanley K., Grundy G. et al: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: report by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 1982; 50: 1091.
- 260... **Perpiña A.**, Pérez-Rodríguez E., Folgue L. et al: Carcinoma bronquioloalveolar: Presentación, cambio de incidencia y comportamiento biológico. Analisis de nuestra experiencia. *Arch Broncol* 1990; 26: 67.
- 261... **Pianchino G.**, Pacca P., Rayneri W. et al: Markers tumore associati nelle neoplasie polmonari maligne. *Min Med* 1986; 77: 19-25.
- 262... **Pickel W.M.**, Reis D.J., Marangos P.J., Zomzely-Neurath C.: Immunocytochemical localization of nervous system specific protein (NSP-R) in rat brain. *Brain Res* 1976; 105: 184-187.
- 263... **Piehler J.M.**, Pairolero P.C., Weiland L.H. et al: Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: Factors affecting survival following en bloc resection. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 684-691.
- 264... **Putnam J.B.** & Lammermeir D.E.: Predicted pulmonary function and survival after pneumonectomy for primary lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 909-915.

- 265... **Quint L.E.**, Glazer G.M., Orringer M.B. et al: Mediastinal lymphnode detection and sizing at CT and autopsy. *A J R* 1986; 147: 469.
- 266... **Rainio P.**: Ultrastructure of neoplastic cells in different histologic subtypes of pulmonary adenocarcinoma. *Path Res Pract* 1983; 176: 216-235.
- 267... **Ramos G.**, Yuste M.G., Duque J.L., Heras F., Gallo M.J.: La cirugía en el cáncer broncopulmonar: tipos de resección y criterios quirúrgicos. *Cirugía Española* 1989; 46: 71-86.
- 268... **Rapellino M.**, Peccio F., Cunazza M. et al: Determination of serum neuron-specific enolase in bronchial tumors of neuroendocrine origin. *Minerva Med* 1988; 79: 1051-1052.
- 269... **Rasmunson T.**, Björk G.R., Damber L. et al: Tumor markers in bronchogenic carcinoma. *Act Radiol Oncol* 1983; 22: 209-214.
- 270... **Ratto G.B.**, Mereu C., Motta G.: The prognostic significance of preoperative assesment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988; 93: 807.
- 271... **Ratto G.B.**, Capponi G., De Grandi R. et al: Tumor markers I: Their significance in the preoperative assessment of lung neoplasm. *Min Chir* 1990; 45: 1265-1272.
- 272... **Ratto G.B.**, Capponi G., De Grandi R. et al: Tumor markers II: Their significance in the follow-up of patients after radical resection of lung neoplasms. *Min Chir* 1990; 45: 1273-1280.

- 273... **Read R.C.**, Yoder G., Schaeffer R.C.: Survival after conservative resection for T1 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 391-400.
- 274... **Rhoads A.C.**, Thomas J.H., Hermreck A.S. et al: Comparative studies of computerized tomography and mediastinoscopy for the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Surg* 1981; 136: 303.
- 275... **Rider C.C.** & Taylor C.B.: Enolase isoenzymes in rat tissues: electrophoretic, chromatographic, immunological and kinetic properties. *Biochem Biophys Act* 1974; 365: 285-300.
- 276... **Roberts J.G.**, Keyser J.W., Baum M.: Serum- $\alpha$ -1-acid glycoprotein as an index of dissemination of breast cancer. *Br J Surg* 1975; 62: 816-819.
- 277... **Romero S.**, Hernandez L., Senet C. et al: Utilidad clínica de los marcadores tumorales en el diagnóstico de los derrames pleurales. Antígeno Carcinoembrionario, alfafetoproteína y orosomucoide. *Med Clin* 1986; 86: 439-443.
- 278... **Romero S.**, Martín C., Senet C. et al: utilidad clínica de la determinación plasmática del antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico del carcinoma bronquial. *Med Clin* 1987; 88: 529-533.
- 279... **Rosenber S.A.**: Inmunoterapia adoptiva del cáncer mediante células killer activadas con linfoquinas e interleuquina 2 recombinante. En: *Avances de oncología*. Ed VT de Vita. Barcelona Expaxs SA ed 1987; 77-115.

- 280... **Rubinstein T.P.** and the lung cancer study group: Cancer recurrence after resection: T1 N0 NSCLC. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 242-247.
- 281... **Ruibal A.**, Encabo G., Martinez-Miralles E. et al: CA 125 seric levels in non malignant pathologies. *Bull Cancer* 1984; 71: 145-148.
- 282... **Sabiston D.C.:** Carcinoma of the lung. En Sabiston D.C. & Spencer F.C. eds. *Surgery of the chest*. ED Saunders Company. Philadelphia 1990; 554-577.
- 283... **Salerno T.A.**, Munrod D., Littier J.R.: Surgical treatment of bronchogenic carcinoma with a brain metastases. *J Neurg Surg* 1978; 48: 350-354.
- 284... **Sanchez-Lloret J.:** Tumores broncopulmonares. En: Agustí Vidal A. Ed. *Neumología Clínica*. Ed. Doyma. Barcelona; 1982; 232-249.
- 285... **Sanchez-Lloret J.**, Callejas M.A., Freixinett J.: Clasificación y estadiaje del cáncer de pulmón. *Cirurgía Española* 1989; 46: 11-16.
- 286... **Santabárbara P.**, Molina R., Estapé J., Ballesta A.M.: Phosphohexose isomerase and carcinoembrionic antigen in the sera of patients with primary lung cancer. *Int J Biol Mark* 1988; 3: 113-122.
- 287... **Sappino A.P.**, Ellison M.L., Cater S.C., Smith I.E.: Correlation of 3 tumor markers (Calcitonin, CEA and Beta-HCG) with response to therapy and extend of disease in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1981; 44: 300.

- 288... **Sarhan S.**, Knodgen B., Gerhart F., Seiler N.: Chain-fluorinated polyamines as tumor markers. In vivo transformation of 2,2-difluoroputrescina into 6,6-difluorospermine. *Int J Biochem* 1987; 19: 843-852.
- 289... **SAS/STAT User's Guide** Release 6.03 Edition SAS Institute Inc 1988. NC USA.
- 290... **SAS Technical Report P-200.** SAS/STAT Software: Logistic Procedures. SAS Institute Inc 1991. NC USA.
- 291... **Scagliotti G.V.**, Piani M., Gatti E. et al: Combined measurements of neuron specific enolase and bombesin-gastrin releasing peptide in lung cancer. *Eur Respir J* 1989; 2: 746-750.
- 292... **Schaawartz M.K.**, Dnistrain A.M., Stankievic R. et al: Phosphohexoseisomerase as a marker in lung cancer. *Clin Chem* 1985; 31: 983-990.
- 293... **Schahian D.M.**, Neptune W.B., Ellis F.H.: Pancoast tumor improved survival with preoperative and postoperative radiotherapy. *Ann Thorc Surg* 1987; 43: 32-38.
- 294... **Schalken J.A.**, Roebroek A.J., Oomen P.P. et al: Fur gene expression as a discriminating marker for small cell and non-small cell lung carcinoma. *J Clin Invest* 1987; 80: 1545-1549.
- 295... **Schapira D.V.** & Shapira M.: Use of ceruloplasmine levels to monitor response to therapy and predicted recurrence of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3: 221-224.

- 296... **Scharf S.M.** & Heimer D.: Laboratory evaluation of patients with respiratory disease. En Textbook of pulmonary disease. Baum G.L. & Wolinsky E. Eds. Little brown and CO Ed. Toronto 1983; 235-248.
- 297... **Schmechel D.**, Marangos P.J., Zis A.P., Brightman M.W., Goodwin F.K.: The brain enolase as specific marker of neuronal and glial cells. *Science* 1978; 199: 313-315.
- 298... **Schmechel D.**, Marangos P.J., Brightman M.W.: Neuron-specific enolase as a marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1979; 276: 834-836.
- 299... **Schnyder P.A.** & Gamsu G.: CT of the pretracheal retrocaval space. *A J R* 1981; 136: 303.
- 300... **Seltzer C.S.**: Morphologic constritucion and smoking. *JAMA* 1963; 183: 639-645.
- 301... **Shields T.W.**, Higgins G.A., Matthews M.J. et al: Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc surg* 1982; 84: 481-489.
- 302... **Shields T.W.**: Carcinoma of the lung. En *General thoracic surgery*. Shields T.W: ed. Lea & Febiger ed. London 1989; 890-935.
- 303... **Shimizu A.**, Suzuki F., Kato K.: Characterization of ÓÓ, bb, gg & Óg human enolase isoenzymes and preperation of hybrid enolases (Óy, bg, Ób) from homodimeric forma. *Biochem Biopys Acta* 1983; 748: 278-284.

- 304... **Shinkai T.**, Saijo N., Tominaga K. et al: Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. *Cancer* 1986; 57: 1318-1326.
- 305... **Shitara K.**, Hanai N., Furuya A., Yoshida H.: Advantage of cocktail-use of two anti-tumor monoclonal antibodies, KM-93 and KM-231, in serum diagnosis of cancer. *Anticancer Res* 1989; 9: 999-1004.
- 306... **Shopland D.R.**, Eyre H.J., Pechacek T.F.: Smoking attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States?. *J Nat Cancer Inst* 1991; 83: 1142-1148.
- 307... **Silver H.K.B.**, Gold P., Feder S., Freedman S.O., Shuster J.: Radioimmunoassay for human  $\alpha$ -fetoprotein. *proc Nat Acad Sci USA* 1973; 70: 526-530.
- 308... **Silverberg E.**, Boring C.C., Squires T.S.: Cancer statistics. *CA-A* 1990; 40: 9-26.
- 309... **Sinner W.N.** & Zajicek J.: Implantation metastases after percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy. *Acta Radiol Diag* 1976; 17: 473-480.
- 310... **Slawson R.G.** & Scott R.M.: Radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1979; 132: 175-176.
- 311... **Smith R.A.**: Evaluation of The long term results of surgery for bronchial carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82: 325-333.
- 312... **Snyder S.** & Ashwell G.: Quantitation of specific serum glycoproteins in malignancy. *Clin Chim Acta* 1971; 34: 449-455.

- 313... **Sridhar K.S & Raub W.A.:** Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. *Chest* 1992; 101: 19-25.
- 314... **Stavenson D.R., Stair J.M., Read R.C.:** Fifteen years surgical experience with carcinoma of the lung. *Am J Surg* 1983; 146: 708-711.
- 315... **Steples C.A., Muller N.L., Miller R. et al:** Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy. *Radiology* 1988; 167: 367.
- 316... **Steuley K.E.:** Lung cancer and tobacco: a global problem. *Cancer Detect Prevent* 1986; 9: 83-84.
- 317... **Stevens D.P. & Mackay I.R.:** Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. *Lancet* 1973; 2: 1238.
- 318... **Stockley R.A., Shaw J., Whitfield A.G. et al:** Effect of cigarette smoking, pulmonary inflammation and lung disease in concentration of carcinoembryonic antigen in serum and secretions. *Thorac* 1986; 41: 17-35.
- 319... **Stokes C.T., Stevens J.F., Long P. et al:** preoperative CEA and survival after resection of lung cancer. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 390-394.
- 320... **Strain W.H., Mansour E.G., Flynn A. et al:** Plasma zinc concentration in patients with bronchogenic cancer. *Lancet* 1972; 2: 1021-1022.
- 321... **Suzuki K., Reshad K., Akiyama J. et al:** An immunoradiometric assay of the serum TPA from patients with primary lung cancer and a comparison with the conventional double antibody method. *Nip Kyo Shi Gak Zasshi* 1989; 27: 703-711.

- 322... **Tamura S.**, Fujioka H., Nakano T., Hada T., Higashino K.: Serum pseudouridine as a biochemical marker in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1987; 47: 6138-6141.
- 323... **Tamura S.**, Nishigaki T., Moriwaki Y. et al: Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
- 324... **Taylor W.F.**, Fontana R.S., Uhlenhopp M.A., Davis C.S.: Some results of screening for early lung cancer. *Cancer* 1981; 47: 1114-1120.
- 325... **Temeck B.K.**, Fleming B.J., Martini N.: Aretrospective analysis of 10-years survivons from carcinoma of the lung. *Cancer* 1984; 53: 1405-1408.
- 326... **Tetsuya M.**: Longer survival after resection of non-small cell lung cancer in japanese women. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 639-642.
- 327... **Tokuhata G.K.**: Familiar factors in human lung cancer and smoking. *Am J Public Heath* 1964; 54: 24-33.
- 328... **Tomohiro Y.**, Kazuya H., Hada T. et al: A primary lung carcinoma producing alpha-fetoprotein, CEA and HCG. *Cancer* 1987; 60: 2744-2750.
- 329... **Tong D.**, Gillick L., Hendrickson F.R.: The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 1982; 50: 893-899.
- 330... **Ueda G.**, Inove I., Yamasaki M et al: Immunohistochemical demonstration of tumor antigen TA4 in gycelologic tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1984; 3: 291-296.

- 331... **Van Houtte P.**, Rocmans P., Smets P et al: Postoperative radiation therapy in lung cancer: a controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 983-986.
- 332... **Vecchia C.**, Lucchini F., Negri E., Boyle P., Maisonneuve P. and Levi F.: Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: II, Respiratory tract, bone, connective and soft tissue sarcomas, and skin. *Eur J Cancer* 1992; 28: 132-235.
- 333... **Viallard J.L.**, Caillaud D., Kantelip B., Molina C., Dastugue B.: Enzymatic determination of serum neuron-specific enolase in small cell lung cancers. Utility of the serum neuron-specific enolase/serum nonneuronal enolase ratio. *Chest* 1988; 93: 1225-1233.
- 334... **Vincent G.R.**, Chu T.M., Fergen T.B., Ostrander M.: Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1978; 42: 1477-1483.
- 335... **Volpini P.**, Cangemi V., Caputo V.: Clinical usefulness of serum TPA in postsurgical diagnosis, prognosis and follow-up of lung cancer. *J Nucl Med Allied Sci* 1985; 29: 241-244.
- 336... **Von Ingersleben G.**, Souchon R., Fitzner R.: Serum neopterin levels in lung and breast cancer patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy. *Int J Biol markers* 1988; 3: 135-139.
- 337... **Waalkes T.P.**: CEA for monitoring patients with small cell carcinoma of the lung during treatment. *Cancer Res* 1980; 40: 4420-4427.

- 338... **Wagner H.Jr.**, Ruckdeschel J.C., Bonomi P. et al: Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer with Mitomycin C, Vinblastin E and Cis DDP (MVP) folloved by radiation therapy (RT). Proc Am Soc Clin Oncol 1985; 4: 183.
- 339... **Wagoner J.K.**: Occupational carcinogenesis: Two hundred years since percivall pott. Ann NY Acad Sci 1976; 271: 1-4.
- 340... **Waldmann T.A.**, McCintire K.R.: The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. Cancer 1974; 34: 1510-1515.
- 341... **Wandall H.H.**: A study on neoplastic cells in sputum as a contribution to the diagnosis of primary lung cancer. Acta Chir Scandinav 1944; 91: 1-43.
- 342... **Weisenburger T.H.**: Non-small cell lung cancer: Definitive radiotherapy and combined modality therapy. En Roth J. A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. eds: Thoracic Oncology. Ed Saunders Company Philadelphia 1989; 206-220.
- 343... **Weiss W.**, Boucot K.R., Cooper D.A.: The Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Survival factors in bronchogenic carcinoma. J Am Med Ass 1971; 216: 2119-2123.
- 344... **Weiss W.**: Operative mortality and five-year survival rates in men with bronchogenic carcinoma. Chest 1974; 66: 483-487.
- 345... **West M.**, Scwartz M.A., Walsh W.S., Zimmerman H.J.: Serum enzymes in disease. Glycolytic and oxidative enzymes and transaminases in patients with cancer of the lung. Cancer 1962; 15: 931.

- 346... **Weynants P.**, Bauduin M., Majois F., Moens D. and De Nayer P.: Serum levels of neuron-specific enolase: value as tumor marker of microcellular bronchial cancer. *Acta Clin Belg* 1989; 44: 161-168.
- 347... **Whicher J.T.**, Bell A.M., Martin M.F.R., Marshall L.A., Dieppe P.A.: Prostaglandins cause an increase in serum acute-phase proteins in man, which is diminished in systemic sclerosis. *Clin Sci* 1984; 66: 1665-171.
- 348... **Whittle J.W.**, Steinberg E.P., Anderson G.F., Herbert R.: Use of medicare claims to evaluate outcomes in elderly patients undergoing lung resection for lung cancer. *Chest* 1991; 100: 729-734.
- 349... **Woods R.L.**, Levi J.A., Page J. et al: Non-small cell cancer: a randomized comparison of chemotherapy with non chemotherapy. *Proc 21 Th Meeting ASCO* 1985; 4: 167.
- 350... **Woolner L.B.**, Fontana R.S., Cortese D.A. et al: Roentgenographically occult lung cancer: Pathology findings and frequency of multicentricity during a 10 years period. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 453-466.
- 351... **Wozmick A.**, Herskovic A., Steiger Z.: Treatment of locally advanced NSCLC with infusional VP-16 and cisplatinum and concurrent radiation therapy. *Proc ASCO* 1988; 213: 823.

- 352... **Yerner R.**, Berstl B., Avverbach O.: Application of the world health organization clasification of the lung carcinoma to biopsy material. *Ann Thorac Surg* 1965; 1: 33-49.
- 353... **Yoshimoto T.**, Higashino K., Hada T. et al: A primary lung carcinoma producing alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen and human chorionic gonadotropin. Immunohistochemical and biochemical studies. *Cancer* 1987; 60: 2744-2750.
- 354... **Yutaka M.**, Hitoshi H., Saburo I. et al: Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47: 43-48.
- 355... **Zabala D.C.**: Diagnostic procedures in pulmonary diseases. En: *Text Book of pulmonary Diseases*. Ed Baum G.L. & Wolinsky E. Little Brown & CO, TJH Chapman & Hall. Toronto 1983; 337-392.
- 356... **Zacut H.**, Even L., Birkenfeld S. Malinger G., Zisling R., Soreq H.: Modified properties of serum cholinesterases in primary carcinomas. *Cancer* 1988; 61: 727-737.
- 357... **Zamcheck N.**: The present status of CEA in diagnosis, prognosis and evaluation of therapy. *Cancer* 1975; 36: 2460-2468.

## **ANEXO 1**

MODELOS INDIVIDUALIZADOS POR VARIABLE

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.CAP2  
 Response Variable: N38           DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N1	60.790393	10.871647	17.0000	86.0000	EDAD

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	304.058	.
SC	322.681	310.925	.
-2 LOG L Score	317.247	300.058	17.190 with 1 DF (p=0.0001) 16.350 with 1 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Variable Estimate	Variable Label
INTERCPT	-3.2589	0.8716	13.9796	0.0002	.	Intercept
N1	0.0545	0.0141	14.9641	0.0001	0.326910	EDAD

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 64.3%	Somers' D = 0.311
Discordant = 33.1%	Gamma = 0.320
Tied = 2.6%	Tau-a = 0.156
(13098 pairs)	c = 0.656

SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	87	31	118
	NO EVENT	49	62	111
	Total	136	93	229

Sensitivity= 73.7% Specificity= 55.9% Correct= 65.1%  
False Positive Rate= 36.0% False Negative Rate= 33.3%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.CAP2  
 Response Variable: N38           DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N38	8.204716	26.342287	0.100000	226.000	CEA

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	244.415	.
SC	322.681	251.283	.
-2 LOG L Score	317.247	240.415	76.832 with 1 DF (p=0.0001) 10.427 with 1 DF (p=0.0012)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Variable Estimate	Variable Label
INTERCPT	-1.9779	0.3398	33.8734	0.0001	.	Intercept
N38	0.5826	0.1007	33.5038	0.0001	8.461177	CEA

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 82.5%	Somers' D = 0.655
Discordant = 17.0%	Gamma = 0.658
Tied = 0.5%	Tau-a = 0.329
(13098 pairs)	c = 0.827

SAS

The LOGISTIC Procedure

Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	76	42	118
	NO EVENT	17	94	111
	Total	93	136	229

Sensitivity= 64.4% Specificity= 84.7% Correct= 74.2%  
False Positive Rate= 18.3% False Negative Rate= 30.9%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.CAP2  
 Response Variable: N38           DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N10	3.983362	9.613169	0.100000	130.800	AFP

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	311.005	.
SC	322.681	317.872	.
-2 LOG L Score	317.247	307.005	10.242 with 1 DF (p=0.0014) 4.856 with 1 DF (p=0.0275)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Variable Estimate	Variable Label
INTERCPT	-0.2775	0.1787	2.4122	0.1204	.	Intercept
N10	0.1027	0.0397	6.6979	0.0097	0.544061	AFP

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 50.5%	Somers' D = 0.078
Discordant = 42.7%	Gamma = 0.084
Tied = 6.8%	Tau-a = 0.039
(13098 pairs)	c = 0.539

SAS

The LOGISTIC Procedure

Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	56	62	118
	NO EVENT	53	58	111
Total		109	120	229

Sensitivity= 47.5% Specificity= 52.3% Correct= 49.8%  
False Positive Rate= 48.6% False Negative Rate= 51.7%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.CAP2  
 Response Variable: N38      DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N12	20.357860	73.015152	0	967.900	CA125

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	243.243	.
SC	322.681	250.111	.
-2 LOG L	317.247	239.243	78.004 with 1 DF (p=0.0001)
Score	.	.	13.303 with 1 DF (p=0.0003)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	-0.8325	0.1834	20.6183	0.0001	.	Intercept
N12	0.1333	0.0258	26.7370	0.0001	5.367079	CA125

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 74.7%	Somers' D = 0.614
Discordant = 13.3%	Gamma = 0.698
Tied = 11.9%	Tau-a = 0.308
(13098 pairs)	c = 0.807

SAS

The LOGISTIC Procedure

Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	73	45	118
	NO EVENT	11	100	111
	Total	84	145	229

Sensitivity= 61.9% Specificity= 90.1% Correct= 75.5%  
False Positive Rate= 13.1% False Negative Rate= 31.0%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.CAP2  
 Response Variable: N38           DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N14	207.607380	197.568927	1.25000	850.300	FER

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	288.867	.
SC	322.681	295.735	.
-2 LOG L Score	317.247	284.867	32.380 with 1 DF (p=0.0001) 28.848 with 1 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Variable Estimate	Variable Label
INTERCPT	-0.8136	0.2137	14.4899	0.0001	.	Intercept
N14	0.00455	0.000934	23.7442	0.0001	0.495895	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 74.3%	Somers' D = 0.489
Discordant = 25.3%	Gamma = 0.492
Tied = 0.4%	Tau-a = 0.246
(13098 pairs)	c = 0.745

SAS

The LOGISTIC Procedure

Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	67	51	118
	NO EVENT	21	90	111
Total		88	141	229

Sensitivity= 56.8% Specificity= 81.1% Correct= 68.6%  
False Positive Rate= 23.9% False Negative Rate= 36.2%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.PRCAP3  
 Response Variable: N38           DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N9	64.013100	32.347006	13.0000	194.000	PHI

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	308.531	.
SC	322.681	315.399	.
-2 LOG L Score	317.247	304.531	12.716 with 1 DF (p=0.0004) 12.025 with 1 DF (p=0.0005)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	-0.9364	0.3230	8.4027	0.0037	.	Intercept.
N9	0.0158	0.00477	11.0406	0.0009	0.282438	PHI

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 60.4%	Somers' D = 0.223
Discordant = 38.1%	Gamma = 0.227
Tied = 1.6%	Tau-a = 0.112
(13098 pairs)	c = 0.612

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	60	58	118
	NO EVENT	43	68	111
	Total	103	126	229

Sensitivity= 50.8% Specificity= 61.3% Correct= 55.9%  
False Positive Rate= 41.7% False Negative Rate= 46.0%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

**MODELO FINAL**

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

Data Set: TES.PRCAP3  
 Response Variable: N38           DIAG3  
 Response Levels: 2  
 Number of Observations: 229  
 Link Function: Logit

## Response Profile

Ordered Value	N38	Count
1	0	118
2	1	111

## Simple Statistics for Explanatory Variables

Variable	Mean	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Variable Label
N1	60.790393	10.871647	17.0000	86.000	EDAD
N8	8.204716	26.342287	0.1000	226.000	CEA
N9	64.013100	32.347006	13.0000	194.000	PHI
N10	3.983362	9.613169	0.1000	130.800	AFP
N12	20.357860	73.015152	0.0000	967.900	CA125
N14	207.607380	197.568927	1.2500	850.300	FER

## Stepwise Selection Procedure

Step 0. Intercept entered:

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	0.0612	0.1322	0.2139	0.6437	.	Intercept

Residual Chi-Square = 61.7600 with 6 DF (p=0.0001)

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Analysis of Variables Not in the Model

Variable	Score Chi-Square	Pr > Chi-Square	Variable Label
N1	16.3501	0.0001	EDAD
N8	10.4271	0.0012	CEA
N9	12.0246	0.0005	PHI
N10	4.8562	0.0275	AFP
N12	13.3027	0.0003	CA125
N14	28.8482	0.0001	FER

Step 1. Variable N14 entered:

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	288.867	.
SC	322.681	295.735	.
-2 LOG L Score	317.247	284.867	32.380 with 1 DF (p=0.0001) 28.848 with 1 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	-0.8136	0.2137	14.4899	0.0001	.	Intercept
N14	0.00455	0.000934	23.7442	0.0001	0.495895	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 74.3%	Somers' D = 0.489
Discordant = 25.3%	Gamma = 0.492
Tied = 0.4%	Tau-a = 0.246
(13098 pairs)	c = 0.745

Residual Chi-Square = 39.0009 with 5 DF (p=0.0001)

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Analysis of Variables Not in the Model

Variable	Score Chi-Square	Pr > Chi-Square	Variable Label
N1	14.0543	0.0002	EDAD
N8	7.7582	0.0053	CEA
N9	3.7559	0.0526	PHI
N10	3.7065	0.0542	AFP
N12	14.1593	0.0002	CA125

Step 2. Variable N12 entered:

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	228.472	.
SC	322.681	238.774	.
-2 LOG L Score	317.247	222.472	94.775 with 2 DF (p=0.0001) 41.207 with 2 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	-1.4684	0.2551	33.1334	0.0001	.	Intercept
N12	0.1185	0.0250	22.3997	0.0001	4.771307	CA125
N14	0.00363	0.000964	14.1569	0.0002	0.395115	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 86.0%	Somers' D = 0.722
Discordant = 13.8%	Gamma = 0.723
Tied = 0.2%	Tau-a = 0.362
(13098 pairs)	c = 0.861

Residual Chi-Square = 26.6145 with 4 DF (p=0.0001)

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Analysis of Variables Not in the Model

Variable	Score Chi-Square	Pr > Chi-Square	Variable Label
N1	14.2057	0.0002	EDAD
N8	5.8605	0.0155	CEA
N9	0.0151	0.9023	PHI
N10	6.0938	0.0136	AFP

Step 3. Variable N1 entered:

## Criteria for Assessing Model Fit.

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	214.826	.
SC	322.681	228.561	.
-2 LOG L Score	317.247	206.826	110.421 with 3 DF (p=0.0001) 52.756 with 3 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Variable Estimate	Variable Label
INTERCPT	-5.6112	1.1968	21.9825	0.0001	.	Intercept.
N1	0.0668	0.0182	13.4876	0.0002	0.400456	EDAD
N12	0.1217	0.0255	22.7515	0.0001	4.898559	CA125
N14	0.00375	0.000978	14.6713	0.0001	0.408119	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 86.3%	Somers' D = 0.727
Discordant = 13.6%	Gamma = 0.728
Tied = 0.1%	Tau-a = 0.365
(13098 pairs)	c = 0.864

Residual Chi-Square = 13.4214 with 3 DF (p=0.0038)

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Analysis of Variables Not in the Model

Variable	Score Chi-Square	Pr > Chi-Square	Variable Label
N8	8.4609	0.0036	CEA
N9	0.4255	0.5142	PHI
N10	4.2597	0.0390	AFP

Step 4. Variable N8 entered:

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	160.358	.
SC	322.681	177.527	.
-2 LOG L Score	317.247	150.358	166.889 with 4 DF (p=0.0001) 57.535 with 4 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	-8.8980	1.6000	30.9269	0.0001	.	Intercept
N1	0.0862	0.0218	15.6589	0.0001	0.516400	EDAD
N8	0.5724	0.1050	29.7287	0.0001	8.312915	CEA
N12	0.1363	0.0283	23.1787	0.0001	5.488062	CA125
N14	0.00313	0.00106	8.8011	0.0030	0.341212	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 93.1%	Somers' D = 0.862
Discordant = 6.8%	Gamma = 0.863
Tied = 0.1%	Tau-a = 0.433
(13098 pairs)	c = 0.931

Residual Chi-Square = 6.5877 with 2 DF (p=0.0371)

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Analysis of Variables Not in the Model

Variable	Score Chi-Square	Pr > Chi-Square	Variable Label
N9	0.9078	0.3407	PHI
N10	5.2812	0.0216	AFP

Step 5. Variable N10 entered:

## Criteria for Assessing Model Fit.

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	156.850	.
SC	322.681	177.452	.
-2 LOG L Score	317.247	144.850	172.398 with 5 DF (p=0.0001) 60.345 with 5 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Estimate	Variable Label
INTERCPT	-9.0423	1.6392	30.4311	0.0001	.	Intercept
N1	0.0841	0.0221	14.4192	0.0001	0.503990	EDAD
N8	0.5764	0.1068	29.1374	0.0001	8.370941	CEA
N10	0.0696	0.0452	2.3768	0.1232	0.369048	AFP
N12	0.1377	0.0287	23.0360	0.0001	5.544927	CA125
N14	0.00310	0.00108	8.2464	0.0041	0.337367	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 93.6%	Somers' D = 0.873
Discordant = 6.3%	Gamma = 0.874
Tied = 0.1%	Tau-a = 0.438
(13098 pairs)	c = 0.937

Step 6. Variable N10 is removed:

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Criteria for Assessing Model Fit

Criterion	Intercept Only	Intercept and Covariates	Chi-Square for Covariates
AIC	319.247	160.358	.
SC	322.681	177.527	.
-2 LOG L Score	317.247	150.358	166.889 with 4 DF (p=0.0001) 57.535 with 4 DF (p=0.0001)

## Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Variable	Parameter Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Standardized Variable Estimate	Variable Label
INTERCPT	-8.8980	1.6000	30.9269	0.0001	.	Intercept
N1	0.0862	0.0218	15.6589	0.0001	0.516400	EDAD
N8	0.5724	0.1050	29.7287	0.0001	8.312915	CEA
N12	0.1363	0.0283	23.1787	0.0001	5.488062	CA125
N14	0.00313	0.00106	8.8011	0.0030	0.341212	FER

## Association of Predicted Probabilities and Observed Responses

Concordant = 93.1%	Somers' D = 0.862
Discordant = 6.8%	Gamma = 0.863
Tied = 0.1%	Tau-a = 0.433
(13098 pairs)	c = 0.931

NOTE: Model building terminates because the last variable entered is removed by the Wald statistic criterion.

## Summary of Stepwise Procedure

Step	Variable Entered	Variable Removed	Number In	Score Chi-Square	Wald Chi-Square	Pr > Chi-Square	Variable Label
1	N14		1	28.8482	.	0.0001	FER
2	N12		2	14.1593	.	0.0002	CA125
3	N1		3	14.2057	.	0.0002	EDAD
4	N8		4	8.4609	.	0.0036	CEA
5	N10		5	5.2812	.	0.0216	AFP
6		N10	4	.	2.3768	0.1232	AFP

## SAS

## The LOGISTIC Procedure

## Classification Table

		Predicted		Total
		EVENT	NO EVENT	
Observed	EVENT	101	17	118
	NO EVENT	18	93	111
Total		119	110	229

Sensitivity= 85.6% Specificity= 83.8% Correct= 84.7%  
False Positive Rate= 15.1% False Negative Rate= 15.5%

NOTE: An EVENT is an outcome whose ordered response value is 1.

## ANEXO 2

VALOR DE CADA VARIABLE  
EN LOS CASOS SELECCIONADOS

## The LOGISTIC Procedure

## Covariates

Case Number	N1	N8	N12	N14
1	69.0000	4.0000	45.4000	128.0
2	71.0000	5.6200	12.2000	47.7000
3	59.0000	8.3100	0.1000	267.4
4	61.0000	9.0900	0.1000	164.7
5	73.0000	15.0800	20.0000	59.0000
6	55.0000	1.7800	91.0000	98.9
7	37.0000	150.0	228.6	121.6
8	63.0000	1.3000	9.0000	635.1
9	56.0000	3.0200	28.4000	715.9
10	71.0000	4.3900	0.1000	154.2
11	70.0000	7.4000	25.7000	179.4
12	68.0000	2.5400	190.0	192.1
13	41.0000	10.1700	6.0300	78.8000
14	71.0000	21.5400	32.7000	427.4
15	55.0000	9.2000	0.1000	497.5
16	72.0000	156.7	4.4800	551.6
17	56.0000	14.4800	0.1000	418.3
18	63.0000	11.3600	36.5000	356.0
19	78.0000	6.3800	0.1000	232.2
20	60.0000	4.2000	15.0600	726.0
22	38.0000	6.8200	20.0000	374.6
23	64.0000	7.8300	9.0500	247.3
24	64.0000	4.6700	17.4600	177.0
25	53.0000	5.0600	29.0000	530.5
26	64.0000	4.2700	0.1000	606.8
27	74.0000	5.0600	30.5900	340.0
28	65.0000	3.6200	19.4700	659.4
29	77.0000	8.5600	5.3100	190.0
30	65.0000	3.8700	6.3400	568.0
31	66.0000	3.3000	31.6000	369.0
32	69.0000	43.6900	156.0	607.0
33	58.0000	3.4000	2.3100	182.0
34	56.0000	1.9800	182.0	4.9000
35	84.0000	3.7000	139.0	850.3
36	70.0000	2.2600	82.8000	333.0
37	51.0000	3.6100	99.6	251.0
38	64.0000	5.6900	112.0	418.0
39	65.0000	4.6800	1.1200	136.6
40	58.0000	2.4000	0.1000	1.2500
41	61.0000	7.5000	0.1000	380.0
42	63.0000	7.6000	7.0000	241.0
43	61.0000	3.1000	3.7000	830.0
44	47.0000	19.3000	50.0000	117.0
45	79.0000	11.6000	70.0000	131.0
46	56.0000	1.2000	98.6	550.0
47	74.0000	28.9000	220.0	297.6
48	66.0000	3.9000	9.9000	273.3
50	77.0000	6.0000	2.0000	377.8
51	56.0000	17.0000	13.7000	473.3
52	66.0000	8.7000	0.1000	326.5

## The LOGISTIC Procedure

## Covariates

Case Number	N1	N8	N12	N14
53	63.0000	2.7000	0.1000	46.0000
54	66.0000	2.9000	0.1000	116.0
55	54.0000	4.0000	9.2000	432.3
56	73.0000	6.6000	0.1000	326.7
57	64.0000	2.2000	1.3400	850.0
58	61.0000	4.5000	0.1000	149.4
59	70.0000	9.3000	8.0000	189.7
60	67.0000	11.6000	0.1000	252.0
61	78.0000	27.0000	23.6000	575.0
62	68.0000	4.1000	14.6000	308.0
63	61.0000	2.9000	2.7000	167.7
64	74.0000	7.7000	0.1000	387.0
65	60.0000	2.4000	0.1000	585.4
66	56.0000	7.9000	72.8000	581.9
67	62.0000	3.1000	46.0000	322.6
68	69.0000	4.9000	3.9000	54.4000
69	58.0000	2.8000	25.8000	114.0
70	56.0000	7.8000	0.1000	69.0000
71	60.0000	2.2000	21.0000	334.0
72	57.0000	8.0000	65.0000	552.0
73	66.0000	11.4000	38.0000	840.0
74	66.0000	6.6000	0.1000	140.0
75	73.0000	0.5000	9.6000	675.0
76	66.0000	3.5000	25.0000	42.0000
77	72.0000	3.7000	0.6300	390.3
78	60.0000	2.4000	22.5000	292.0
79	54.0000	3.6000	0.1000	161.5
80	63.0000	4.5000	173.8	122.0
81	56.0000	2.6000	18.0000	724.0
82	52.0000	4.0000	2.0000	53.7000
83	55.0000	1.6000	5.4000	203.0
84	60.0000	4.3000	2.0000	388.4
85	51.0000	2.7000	0.1000	373.6
86	59.0000	3.6000	0.1000	850.0
87	50.0000	2.1000	0.8000	270.0
88	57.0000	7.0200	3.5800	639.0
89	65.0000	5.5900	5.9000	146.3
90	42.0000	1.5300	4.8700	41.7000
91	50.0000	0.1000	22.5000	10.0000
92	43.0000	1.1900	0.1000	678.0
93	76.0000	6.2000	3.0000	261.7
94	66.0000	8.1000	1.5800	108.0
95	55.0000	1.4500	4.0000	93.0000
96	44.0000	6.9000	10.0000	78.0000
97	59.0000	0.1000	6.6300	632.0
98	58.0000	1.9000	0.1000	140.7
99	60.0000	1.2500	23.5000	182.0
100	71.0000	5.0000	9.9700	47.0000
101	53.0000	1.4000	0.1000	103.0
102	64.0000	3.0000	0.1000	544.0

## The LOGISTIC Procedure

## Covariates

Case Number	N1	N8	N12	N14
103	59.0000	3.0000	1.4400	233.0
105	67.0000	2.9600	0.1000	49.0000
106	68.0000	1.3300	1.0900	126.7
109	58.0000	2.3800	0.1000	32.0000
110	65.0000	0.1000	0.1000	113.4
112	51.0000	3.7900	0.3000	290.0
113	60.0000	3.2400	2.3100	30.0000
114	67.0000	1.6900	0.1000	60.5000
117	65.0000	1.1000	0.1000	46.0000
118	60.0000	2.3000	0.1000	150.0
119	48.0000	2.1800	0.1000	40.0000
120	49.0000	1.3700	0.1000	20.0000
127	60.0000	2.2000	0.1000	110.0
128	50.0000	2.1000	0.8000	175.0
129	66.0000	2.4000	0.1000	8.5000
130	61.0000	6.1000	0.1000	75.0000
131	55.0000	0.8000	0.1000	175.0
132	76.0000	1.9000	3.5900	79.0000
134	55.0000	1.6700	0.1000	63.6000
136	57.0000	1.7200	0.2000	2.8900
137	76.0000	5.0000	0.1000	53.7000
143	55.0000	2.0000	4.4200	95.0
145	73.0000	2.6000	2.3100	36.3000
146	56.0000	3.4000	0.2100	194.0
147	64.0000	2.8100	0.2100	44.5000
148	86.0000	2.3800	0.1000	30.0000
149	66.0000	3.1900	3.7000	208.0
150	58.0000	2.3900	0.2100	30.0000
151	51.0000	5.2000	1.8900	10.0000
158	56.0000	3.6000	0.1000	127.0
159	55.0000	3.3800	0.1000	187.0
160	47.0000	1.6200	0.1000	50.0000
161	51.0000	1.1500	0.7500	37.0000
163	50.0000	1.8700	0.1000	35.8000
164	71.0000	2.9700	0.1000	221.0
165	59.0000	4.5000	0.1000	75.3000
168	56.0000	0.8500	0.1000	68.0000
173	71.0000	3.2700	0.1000	77.0000
174	57.0000	2.2100	0.1000	150.0
175	64.0000	2.0000	0.1000	75.0000
176	55.0000	1.4700	0.1000	186.0
177	66.0000	3.2000	0.1000	58.8000
178	65.0000	2.1500	0.1000	35.8000
180	50.0000	2.0900	0.1000	99.5
181	50.0000	1.4500	0.1000	81.3000
183	56.0000	1.1500	0.1000	75.0000
184	60.0000	1.3800	1.3000	109.0
186	67.0000	3.5400	0.1000	98.2
187	43.0000	2.8300	0.1000	50.0000
189	44.0000	1.9900	0.1000	70.0000

## The LOGISTIC Procedure

## Covariates

Case Number	N1	N8	N12	N14
190	56.0000	2.1300	0.1000	93.7000
191	49.0000	1.9500	0.1000	21.0000
192	60.0000	2.1500	11.0000	87.9000
194	80.0000	2.9900	0.1000	90.7000
195	71.0000	3.3100	0.1000	130.0
197	64.0000	1.8500	0.1000	117.0
198	55.0000	1.3500	0.1000	20.0000
199	74.0000	2.5000	0	81.8000
200	49.0000	1.4600	0.1000	83.0000
201	61.0000	1.8900	0.1000	55.1000
204	81.0000	1.4600	0.1000	151.0
205	69.0000	0.9900	0.1000	75.0000
206	65.0000	1.3400	0.1000	99.7
208	52.0000	1.9000	0.1000	191.0
209	56.0000	1.5000	0.1000	74.5000
211	57.0000	2.0700	0.1000	60.8000
212	75.0000	2.6500	0.1000	190.0
213	54.0000	1.3100	0.1000	52.1000
214	60.0000	1.5700	0.1000	66.3000
215	47.0000	3.9000	0.2000	50.0000
217	45.0000	1.3400	0.1000	44.5000
218	62.0000	1.0500	0.1000	117.4
219	72.0000	2.0500	2.2500	86.0000
220	54.0000	2.4700	0.1000	279.0
222	53.0000	1.5100	0.1000	122.0
223	60.0000	2.2200	0.1000	39.8000
225	70.0000	3.1100	0.1000	68.5000
226	74.0000	1.5600	0.1000	51.6000
228	47.0000	1.7200	0.1000	61.8000
229	72.0000	3.2500	0.1000	90.0000
230	45.0000	2.9200	0.1000	119.0
231	59.0000	1.0000	0.1000	83.0000
232	56.0000	1.4900	0.1000	241.0
235	45.0000	2.8700	0.1000	178.0
236	59.0000	5.0000	0.1000	662.0
237	72.0000	4.7000	74.0000	192.0
238	78.0000	3.2000	0.1900	238.0
239	57.0000	3.5000	0.1000	340.0
240	65.0000	4.4000	28.0000	291.0
241	52.0000	6.5000	0.7600	342.0
242	66.0000	1.9000	8.0000	378.0
243	79.0000	2.3000	6.0000	123.0
244	65.0000	6.3000	1.0000	180.0
245	58.0000	2.2000	3.8000	87.0000
246	59.0000	2.7000	9.4000	415.0
247	60.0000	4.5000	160.0	117.0
248	66.0000	1.1000	0.1000	76.0000
249	40.0000	1.7000	1.0000	305.0
251	54.0000	6.0000	7.0000	74.0000
252	76.0000	1.7000	0.8000	28.0000

## The LOGISTIC Procedure

## Covariates

Case Number	N1	N8	N12	N14
254	49.0000	2.3000	0.2000	101.0
255	42.0000	0.8000	1.0000	3.0000
256	52.0000	5.9000	60.0000	830.0
257	71.0000	3.1000	8.0000	273.0
258	61.0000	22.5000	8.0000	38.0000
259	76.0000	3.1000	29.0000	18.0000
260	50.0000	6.0000	32.0000	825.0
261	62.0000	34.5000	16.0000	235.0
262	61.0000	2.9000	1.2000	104.0
263	63.0000	1.7000	30.4000	324.0
265	65.0000	4.7000	6.0000	149.0
268	67.0000	1.2000	0.1000	54.0000
269	68.0000	4.7000	28.0000	84.0000
270	58.0000	3.2000	3.4000	78.0000
271	52.0000	2.6000	26.6000	9.0000
272	62.0000	3.2000	5.0000	276.0
273	67.0000	2.8000	54.7000	461.0
274	59.0000	3.1000	8.0000	328.0
275	52.0000	1.5000	8.0000	372.0
276	68.0000	229.9	40.0000	426.0
277	70.0000	262.8	40.0000	73.0000
278	48.0000	3.2000	13.0000	20.0000
279	34.0000	1.2000	0.1000	84.0000
280	61.0000	5.9000	12.2000	356.0
281	56.0000	2.7000	1.3000	56.0000
282	67.0000	5.3000	0.1000	160.0
283	73.0000	30.0600	0.1000	6.4000
284	69.0000	221.0	10.0000	600.0
285	45.0000	1.3000	14.5000	252.0
286	63.0000	1.3000	1.0000	326.0
287	56.0000	3.1000	14.2000	56.0000
289	67.0000	1.1000	2.0000	338.0
290	62.0000	5.2000	12.0000	15.0000
291	56.0000	1.7000	14.5000	67.0000
292	75.0000	2.1000	1.0000	383.0
293	42.0000	2.2000	4.0000	121.0
294	66.0000	4.5700	35.4000	164.0
295	54.0000	1.3000	0.8000	378.0
340	62.0000	7.4000	0.6000	154.0
341	80.0000	4.0000	34.5000	316.0
357	60.0000	4.2000	7.2300	638.0
358	47.0000	126.0	0.1000	86.0000
359	35.0000	3.1000	2.0000	36.0000
361	20.0000	2.4000	7.0000	38.0000
362	20.0000	1.0000	5.1000	76.0000
363	43.0000	2.6000	15.0000	295.0
364	54.0000	2.7000	10.0000	178.0
365	44.0000	1.4000	24.7000	169.0
366	74.0000	2.4000	2.4000	293.0
367	65.0000	3.0000	52.8000	113.0

## The LOGISTIC Procedure

## Covariates

Case Number	N1	N8	N12	N14
370	68.0000	10.6000	0.1000	209.0
371	49.0000	1.9000	1.9000	603.0
375	77.0000	6.4000	10.0000	175.0
376	53.0000	1.1000	2.0000	327.0
377	71.0000	2.4000	12.0000	235.0
378	56.0000	4.2000	16.0000	580.0
379	54.0000	3.0000	5.6000	825.0
380	35.0000	2.7000	0.1000	124.0
381	57.0000	17.7000	0.9000	58.0000
382	49.0000	2.5000	18.0000	293.0
383	36.0000	1.5000	44.1000	47.0000
403	63.0000	6.4000	10.0000	149.0
404	63.0000	3.3000	8.0000	12.0000
406	76.0000	1.7000	4.0000	51.0000
407	75.0000	2.8000	1.0000	43.0000
408	64.0000	5.3000	9.0000	22.0000
409	17.0000	12.0000	0.1000	81.0000
412	68.0000	2.1000	0.1000	455.0
413	52.0000	1.9000	5.0000	335.0
414	62.0000	2.0000	1.0000	13.0000
415	69.0000	1.2000	5.5000	77.0000
416	64.0000	4.5000	114.0	218.0
417	69.0000	1.9000	35.0000	303.0
418	83.0000	0.1000	0.1000	12.0000
419	23.0000	0.9000	1.0000	39.0000
420	50.0000	0.9000	1.0000	39.0000
422	71.0000	1.4000	0.1000	78.0000
423	21.0000	1.5000	0.1000	121.0
424	68.0000	0.6000	0.1000	15.0000
426	38.0000	4.1000	1.0000	204.0
429	66.0000	0.5000	13.0000	427.0
436	69.0000	1.7000	967.9	23.0000
437	70.0000	1.3000	0.1000	157.0
438	72.0000	3.0000	32.0000	198.0
440	42.0000	226.0	0.1000	682.0
442	64.0000	2.7000	15.0000	163.0
443	70.0000	1.3000	0.1000	157.0
445	41.0000	1.5000	3.0000	65.0000

## ANEXO 3

### CALCULO DE LA PROBABILIDAD EN ALGUNOS CASOS DE LA SERIE

## SAS

OBS	N37	N1	N8	N12	N14	PROB	LIIC	LSIC	XBETA
1	1	69	4.00	45.40	128.00	0.00266	0.00024	0.02903	-5.927
2	1	71	5.62	12.20	47.70	0.09548	0.03729	0.22339	-2.249
3	1	59	8.31	0.10	267.40	.	.	.	.
4	1	61	9.09	0.10	164.70	0.11007	0.03578	0.29192	-2.090
5	1	73	15.08	20.00	59.00	0.00013	0.00001	0.00243	-8.934
6	1	55	1.78	91.00	98.90	0.00007	0.00000	0.00742	-9.575
7	1	37	150.00	228.60	121.60	0.00000	0.00000	0.00000	-111.694
8	1	63	1.30	9.00	635.10	0.37981	0.17625	0.63675	-0.490
9	1	56	3.02	28.40	715.90	.	.	.	.
10	1	71	4.39	0.10	154.20	.	.	.	.
11	1	70	7.40	25.70	179.40	0.00435	0.00077	0.02424	-5.434
12	1	68	2.54	190.00	192.10	0.00000	0.00000	0.00000	-24.919
13	1	41	10.17	6.03	78.80	0.17880	0.04621	0.49454	-1.524
14	1	71	21.54	32.70	427.40	0.00000	0.00000	0.00002	-15.345
15	1	55	9.20	0.10	497.50	0.06425	0.01717	0.21249	-2.679
16	1	72	156.70	4.48	551.60	0.00000	0.00000	0.00000	-89.337
17	1	56	14.48	0.10	418.30	0.00392	0.00040	0.03718	-5.539
18	1	63	11.36	36.50	356.00	0.00011	0.00001	0.00160	-9.123
19	1	78	6.38	0.10	232.20	0.09842	0.03616	0.24105	-2.215
20	1	60	4.20	15.06	726.00	0.04730	0.01362	0.15151	-3.003
21	1	70	2.46	.	.	.	.	.	.
22	1	38	6.82	20.00	374.60	0.10159	0.02866	0.30231	-2.180
23	1	64	7.83	9.05	247.30	0.04285	0.01478	0.11784	-3.106
24	1	64	4.67	17.46	177.00	0.09763	0.04161	0.21238	-2.224
25	1	53	5.06	29.00	530.50	0.01507	0.00324	0.06711	-4.180
26	1	64	4.27	0.10	606.60	0.27398	0.12313	0.50352	-0.974
27	1	74	5.06	30.59	340.00	0.00365	0.00059	0.02230	-5.609
28	1	65	3.62	19.47	659.40	.	.	.	.
29	1	77	8.56	5.31	190.00	0.01880	0.00450	0.07507	-3.955
30	1	65	3.87	6.34	568.00	0.17352	0.07957	0.33771	-1.561
31	1	66	3.30	31.60	369.00	0.01566	0.00317	0.07374	-4.141
32	1	69	43.69	156.00	607.00	0.00000	0.00000	0.00000	-45.223
33	1	58	3.40	2.31	182.00	0.74456	0.64152	0.82601	1.070
34	1	56	1.98	182.00	4.90	0.00000	0.00000	0.00001	-21.888
35	1	84	3.70	139.00	850.30	0.00000	0.00000	0.00000	-22.071
36	1	70	2.26	82.80	333.00	0.00002	0.00000	0.00174	-10.758
37	1	51	3.61	99.60	251.00	0.00001	0.00000	0.00115	-11.927
38	1	64	5.69	112.00	418.00	0.00000	0.00000	0.00003	-16.451
39	1	65	4.68	1.12	136.60	0.50963	0.37942	0.63855	0.039
40	1	58	2.40	0.10	1.25	0.92482	0.85185	0.96339	2.510
41	1	61	7.50	0.10	380.00	0.13536	0.05436	0.29890	-1.854
42	1	63	7.60	7.00	241.00	0.06984	0.02701	0.16877	-2.589
43	1	61	3.10	3.70	830.00	0.22508	0.06964	0.52985	-1.236
44	1	47	19.30	50.00	117.00	0.00000	0.00000	0.00011	-13.381
45	1	79	11.60	70.00	131.00	0.00000	0.00000	0.00005	-14.502
46	1	56	1.20	98.60	550.00	0.00001	0.00000	0.00126	-11.779
47	1	74	28.90	220.00	297.60	0.00000	0.00000	0.00000	-44.945
48	1	66	3.90	9.90	273.30	0.22682	0.14060	0.34469	-1.226
49	1	53	2.50	.	199.00	.	.	.	.
50	1	77	6.00	2.00	377.80	0.06746	0.02409	0.17491	-2.626
51	1	56	17.00	13.70	473.30	0.00012	0.00001	0.00235	-9.008
52	1	66	8.70	0.10	326.50	.	.	.	.
53	1	63	2.70	0.10	46.00	0.85409	0.76118	0.91489	1.767
54	1	66	2.90	0.10	116.00	0.76401	0.65772	0.84507	1.175

## SAS

OBS	N37	N1	N8	N12	N14	PROB	LIIC	LSIC	XBETA
55	1	54	4.00	9.20	432.3	0.34245	0.20523	0.51228	-0.6524
56	1	73	6.60	0.10	326.7	0.09920	0.03870	0.23150	-2.2061
57	1	64	2.20	1.34	850.0	.	.	.	.
58	1	61	4.50	0.10	149.4	0.64225	0.51502	0.75216	0.5851
59	1	70	9.30	8.00	189.7	0.01566	0.00370	0.06377	-4.1410
60	1	67	11.60	0.10	252.0	0.01316	0.00226	0.07276	-4.3171
61	1	78	27.00	23.60	575.0	0.00000	0.00000	0.00000	-18.2952
62	1	68	4.10	14.60	308.0	0.09427	0.04301	0.19420	-2.2626
63	1	61	2.90	2.70	167.7	0.74822	0.65239	0.82474	1.0892
64	1	74	7.70	0.10	387.0	0.04266	0.01259	0.13475	-3.1108
65	1	60	2.40	0.10	585.4	0.62422	0.38664	0.81404	0.5075
66	1	56	7.90	72.80	581.9	0.00001	0.00000	0.00029	-12.1963
67	1	62	3.10	46.00	322.6	0.00407	0.00041	0.03940	-5.4998
68	1	69	4.90	3.90	54.4	0.36505	0.22770	0.52854	-0.5535
69	1	58	2.80	25.80	114.0	0.17134	0.05847	0.40772	-1.5762
70	1	56	7.80	0.10	69.0	0.34953	0.16570	0.59247	-0.6211
71	1	60	2.20	21.00	334.0	0.19157	0.08191	0.38629	-1.4398
72	1	57	8.00	65.00	552.0	0.00001	0.00000	0.00053	-11.1826
73	1	66	11.40	38.00	840.0	.	.	.	.
74	1	66	6.60	0.10	140.0	0.26538	0.13808	0.44891	-1.0182
75	1	73	0.50	9.60	675.0	.	.	.	.
76	1	66	3.50	25.00	42.0	0.08855	0.02603	0.26098	-2.3315
77	1	72	3.70	0.63	390.3	0.32486	0.18926	0.49793	-0.7315
78	1	60	2.40	22.50	292.0	0.16421	0.06555	0.35496	-1.6272
79	1	54	3.60	0.10	161.5	0.84097	0.73461	0.90993	1.6655
80	1	63	4.50	173.60	122.0	0.00000	0.00000	0.00000	-23.1821
81	1	54	2.60	18.00	724.0	0.10557	0.03105	0.30301	-2.1368
82	0	52	4.00	2.00	53.7	0.84389	0.72467	0.91737	1.6875
83	0	55	1.60	5.40	203.0	.	.	.	.
84	0	60	4.30	2.00	388.4	.	.	.	.
85	0	51	2.70	0.10	373.6	0.85504	0.71650	0.93227	1.7747
86	0	59	3.60	0.10	850.0	0.28454	0.08684	0.62450	-0.9221
87	0	50	2.10	0.80	270.0	0.91934	0.82736	0.96442	2.4334
88	0	57	7.02	3.58	639.0	.	.	.	.
89	0	65	5.59	5.90	146.3	0.23787	0.13935	0.37564	-1.1644
90	0	42	1.53	4.87	41.7	0.97364	0.91718	0.99195	3.6091
91	0	50	0.10	22.50	10.0	0.80755	0.52648	0.94061	1.4342
92	0	43	1.19	0.10	678.0	0.91488	0.70085	0.98012	2.3747
93	0	76	6.20	3.00	261.7	0.08111	0.03125	0.19454	-2.4274
94	0	66	8.10	1.58	108.0	0.12150	0.04478	0.28977	-1.9783
95	0	55	1.45	4.00	93.0	0.92364	0.84838	0.96316	2.4928
96	0	44	6.90	10.00	78.0	0.38937	0.18379	0.64358	-0.4500
97	0	59	0.10	6.63	632.0	0.70557	0.42599	0.88555	0.8739
98	0	58	1.90	0.10	140.7	0.91365	0.84065	0.95500	2.3591
99	0	60	1.25	23.50	182.0	0.31849	0.13363	0.58608	-0.7607
100	0	71	5.00	9.97	47.0	0.16975	0.07996	0.32476	-1.5874
101	0	53	1.40	0.10	103.0	0.96061	0.90731	0.98381	3.1941
102	0	64	3.00	0.10	544.0	0.48729	0.28619	0.69260	-0.0508
103	0	59	3.00	1.44	233.0	.	.	.	.
104	0	64	4.90	.	.	.	.	.	.
105	0	67	2.96	0.10	49.0	0.77975	0.66428	0.86365	1.2642
106	0	68	1.33	1.09	126.7	0.84975	0.74829	0.91496	1.7327
107	0	61	2.46	.	139.0	.	.	.	.
108	0	58	2.38	.	32.0	.	.	.	.

## SAS

OBS	N37	N1	N8	N12	N14	PROB	LIIC	LSIC	XBETA
109	0	58	2.38	0.10	32.00	0.91870	0.84519	0.95900	2.4248
110	0	65	0.10	0.10	113.40	0.94643	0.88100	0.97683	2.8717
111	0	58	0.10	0.10	.	.	.	.	.
112	0	51	3.79	0.30	290.00	0.79985	0.65808	0.89245	1.3853
113	0	60	3.24	2.31	30.00	0.81233	0.70679	0.88601	1.4652
114	0	67	1.69	0.10	60.50	0.87600	0.78386	0.93226	1.9550
115	0	80	2.73	0.10	.	.	.	.	.
116	0	73	1.24	0.10	.	.	.	.	.
117	0	65	1.10	0.10	46.00	0.92488	0.85166	0.96350	2.5105
118	0	60	2.30	0.10	150.00	0.87310	0.79002	0.92637	1.9286
119	0	48	2.18	0.10	40.00	0.96694	0.91319	0.98785	3.3757
120	0	49	1.37	0.10	20.00	0.97846	0.93806	0.99271	3.8159
121	0	54	1.30	.	148.00	.	.	.	.
122	0	56	3.80	.	83.10	.	.	.	.
123	0	61	3.30	.	148.00	.	.	.	.
124	0	57	2.30	.	169.00	.	.	.	.
125	0	83	3.60	.	114.00	.	.	.	.
126	0	73	1.30	.	130.00	.	.	.	.
127	0	60	2.20	0.10	110.00	0.89199	0.81372	0.93980	2.1112
128	0	50	2.10	0.80	175.00	0.95883	0.86543	0.97342	2.7309
129	0	66	2.40	0.10	8.50	0.85787	0.75755	0.92101	1.7977
130	0	61	6.10	0.10	75.00	0.47561	0.30416	0.65302	-0.0976
131	0	55	0.80	0.10	175.00	0.95850	0.90252	0.98294	3.1397
132	0	76	1.90	3.59	79.00	0.62849	0.45088	0.77706	0.5257
133	0	40	2.00	.	.	.	.	.	.
134	0	55	1.67	0.10	63.60	0.95215	0.89486	0.97896	2.9906
135	0	58	.	.	219.00	.	.	.	.
136	0	57	1.72	0.20	2.89	0.95103	0.89256	0.97845	2.9663
137	0	76	5.00	0.10	53.70	0.33323	0.17644	0.53828	-0.6936
138	0	63	2.11	9.00	.	.	.	.	.
139	0	92	4.20	0.90	.	.	.	.	.
140	0	55	3.60	0.10	.	.	.	.	.
141	0	57	1.26	1.89	.	.	.	.	.
142	0	50	4.90	6.00	.	.	.	.	.
143	0	55	2.00	4.42	95.00	0.89230	0.80566	0.94305	2.1144
144	0	55	1.43	2.31	.	.	.	.	.
145	0	73	2.60	2.31	36.30	0.66637	0.50774	0.79456	0.6918
146	0	56	3.40	0.21	194.00	.	.	.	.
147	0	64	2.81	0.21	44.50	0.83308	0.73398	0.90028	1.6076
148	0	86	2.38	0.10	30.00	0.50469	0.26337	0.74384	0.0187
149	0	66	3.19	3.70	208.00	0.55721	0.45075	0.65865	0.2298
150	0	58	2.39	0.21	30.00	0.91761	0.84351	0.95836	2.4103

**ANEXO FINAL**

**TABLAS DE VALIDACION**

### Regression Diagnostics

Case Number	Pearson Residual (1 unit = 0.44)					Deviance Residual (1 unit = 0.28)				
	Value	-8	-4	0	2 4 6 8	Value	-8	-4	0	2 4 6 8
1	-0.0516			*		-0.0730			*	
2	-0.3249			*		-0.4480			*	
4	-0.3517			*		-0.4829			*	
5	-0.0115			*		-0.0162			*	
6	-0.00833			*		-0.0118			*	
7	-557E-27			*		0			*	
8	-0.7826		*			-0.9775		*		
11	-0.0661			*		-0.0933			*	
12	-3.88E-6			*		-5.49E-6			*	
13	-0.4666			*		-0.6277		*		
14	-0.00047			*		-0.00066			*	
15	-0.2620			*		-0.3644		*		
16	-399E-22			*		0			*	
17	-0.0627			*		-0.0886			*	
18	-0.0104			*		-0.0148			*	
19	-0.3304			*		-0.4552		*		
20	-0.2228			*		-0.3113		*		
22	-0.3363			*		-0.4629		*		
23	-0.2116			*		-0.2960		*		
24	-0.3289			*		-0.4533		*		
25	-0.1237			*		-0.1743		*		
26	-0.6143			*		-0.8002		*		
27	-0.0605			*		-0.0855		*		
29	-0.1384			*		-0.1948		*		
30	-0.4582			*		-0.6174		*		
31	-0.1261			*		-0.1777		*		
32	-151E-12			*		0		*		
33	-1.7073		*			-1.6521		*		
34	-0.00002			*		-0.00002		*		
35	-0.00002			*		-0.00002		*		
36	-0.00461			*		-0.00652		*		
37	-0.00257			*		-0.00364		*		
38	-0.00027			*		-0.00038		*		
39	-1.0194		*			-1.1938		*		
40	-3.5073	*				-2.2750	*			
41	-0.3957			*		-0.5393		*		
42	-0.2740			*		-0.3805		*		
43	-0.5389			*		-0.7141		*		
44	-0.00124			*		-0.00176		*		
45	-0.00071			*		-0.00100		*		
46	-0.00277			*		-0.00392		*		
47	-174E-12			*		0		*		
48	-0.5416			*		-0.7173		*		
50	-0.2690			*		-0.3737		*		
51	-0.0111			*		-0.0157		*		
53	-2.4194	*				-1.9620	*			
54	-1.7993		*			-1.6994	*			
55	-0.7217		*			-0.9157		*		
56	-0.3319		*			-0.4571		*		
58	-1.3399		*			-1.4338	*			
59	-0.1261			*		-0.1777		*		

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Pearson Residual (1 unit = 0.44)					Deviance Residual (1 unit = 0.28)										
	Value	-8	-4	0	2	4	6	8	Value	-8	-4	0	2	4	6	8
60	-0.1155			*					-0.1628			*				
61	-0.00011			*					-0.00015			*				
62	-0.3226			*					-0.4450			*				
63	-1.7239		*						-1.6609		*					
64	-0.2111			*					-0.2953			*				
65	-1.2889		*						-1.3991		*					
66	-0.00225			*					-0.00318			*				
67	-0.0639			*					-0.0903			*				
68	-0.7582		*						-0.9531		*					
69	-0.4547		*						-0.6131		*					
70	-0.7330		*						-0.9274		*					
71	-0.4868		*						-0.6522		*					
72	-0.00373			*					-0.00528			*				
74	-0.6010			*					-0.7854		*					
76	-0.3117			*					-0.4306		*					
77	-0.6937		*						-0.8864		*					
78	-0.4433			*					-0.5990		*					
79	-2.2996	*							-1.9176	*						
80	-9.25E-6			*					-0.00001			*				
81	-0.3436			*					-0.4724		*					
82	0.4301				*				0.5826				*			
85	0.4118				*				0.5597				*			
86	1.5857					*			1.5855					*		
87	0.2962				*				0.4101				*			
89	1.7900					*			1.6947					*		
90	0.1645			*					0.2312				*			
91	0.4882			*					0.6538				*			
92	0.3050			*					0.4218				*			
93	3.3659					*			2.2414					*		
94	2.6890					*			2.0532					*		
95	0.2875			*					0.3986				*			
96	1.2523			*					1.3735				*			
97	0.6460			*					0.8352				*			
98	0.3074			*					0.4250				*			
99	1.4628			*					1.5127				*			
100	2.2116			*					1.8833				*			
101	0.2025		*						0.2835				*			
102	1.0257			*					1.1991				*			
105	0.5315		*						0.7054				*			
106	0.4205		*						0.5706				*			
109	0.2975		*						0.4118				*			
110	0.2379		*						0.3318				*			
112	0.5002		*						0.6683				*			
113	0.4807		*						0.6447				*			
114	0.3762		*						0.5146				*			
117	0.2850		*						0.3952				*			
118	0.3812		*						0.5210				*			

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Pearson Residual					Deviance Residual										
	Value	(1 unit = 0.44)					Value	(1 unit = 0.28)								
		-8	-4	0	2	4	6	8		-8	-4	0	2	4	6	8
119	0.1849			*					0.2593				*			
120	0.1484			*					0.2087				*			
127	0.3480			*					0.4781				*			
128	0.2553			*					0.3553				*			
129	0.4070			*					0.5537				*			
130	1.0500			*					1.2191				*			
131	0.2081			*					0.2912				*			
132	0.7688			*					0.9638				*			
134	0.2242			*					0.3131				*			
136	0.2269			*					0.3169				*			
137	1.4145			*					1.4825				*			
143	0.3474			*					0.4774				*			
145	0.7076			*					0.9010				*			
147	0.4476			*					0.6044				*			
148	0.9907			*					1.1695				*			
149	0.8914			*					1.0815				*			
150	0.2996			*					0.4147				*			
158	0.4491			*					0.6061				*			
159	0.4437			*					0.5995				*			
160	0.1533			*					0.2155				*			
161	0.1630			*					0.2290				*			
163	0.1832			*					0.2570				*			
164	0.8290			*					1.0228				*			
165	0.6097			*					0.7951				*			
168	0.1864			*					0.2613				*			
173	0.7209			*					0.9149				*			
174	0.3265			*					0.4501				*			
177	0.5537			*					0.7313				*			
178	0.3788			*					0.5179				*			
180	0.2156			*					0.3015				*			
183	0.2053			*					0.2874				*			
184	0.2982			*					0.4127				*			
186	0.6778			*					0.8695				*			
187	0.1824			*					0.2558				*			
189	0.1545			*					0.2172				*			
190	0.2799			*					0.3883				*			
191	0.1755			*					0.2462				*			
192	0.6966			*					0.8895				*			
194	1.0018			*					1.1790				*			
195	0.7924			*					0.9872				*			
197	0.3781			*					0.5170				*			
199	0.6586			*					0.8489				*			
200	0.1680			*					0.2360				*			
201	0.3051			*					0.4219				*			
204	0.7419			*					0.9365				*			
205	0.3433			*					0.4721				*			
206	0.3320			*					0.4574				*			

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Pearson Residual (1 unit = 0.44)					Deviance Residual (1 unit = 0.28)				
	Value	-8	-4	0	2 4 6 8	Value	-8	-4	0	2 4 6 8
209	0.2268			*		0.3167			*	
213	0.1902			*		0.2667			*	
214	0.2713			*		0.3770			*	
215	0.2963			*		0.4103			*	
217	0.1287			*		0.1812			*	
218	0.2761			*		0.3833			*	
219	0.6234			*		0.8103			*	
220	0.3783			*		0.5172			*	
222	0.2153			*		0.3010			*	
223	0.3135			*		0.4331			*	
225	0.6509			*		0.8405			*	
226	0.4833			*		0.6479			*	
228	0.1607			*		0.2258			*	
229	0.7638			*		0.9587			*	
230	0.2273			*		0.3174			*	
231	0.2266			*		0.3165			*	
232	0.2935			*		0.4065			*	
235	0.2457			*		0.3424			*	
236	1.7634			*		1.6813			*	
237	-0.00478			*		-0.00676			*	
238	-0.8085		*			-1.0030		*		
240	-0.1388			*		-0.1954			*	
241	-0.7876			*		-0.9825		*		
242	-0.9275			*		-1.1142		*		
244	-0.6040			*		-0.7887		*		
245	0.3963			*		0.5402			*	
246	1.1689			*		1.3125			*	
247	-0.00003			*		-0.00004			*	
248	0.3119			*		0.4308			*	
252	0.5542			*		0.7319			*	
257	-0.6252		*			-0.8124		*		
258	-0.00539			*		-0.00762			*	
259	-0.1796			*		-0.2520			*	
260	-0.0553			*		-0.0781			*	
261	-0.00007			*		-0.0001			*	
262	-2.1098		*			-1.8417		*		
263	-0.2642			*		-0.3673			*	
265	-0.7128			*		-0.9065		*		
268	-3.0894		*			-2.1705		*		
269	-0.1548			*		-0.2176			*	
270	-1.9753		*			-1.7830		*		
271	-0.6960			*		-0.8888		*		
284	-294E-30			*		0			*	
285	0.4699			*		0.6316			*	
290	-0.5761			*		-0.7571		*		
292	-0.9504			*		-1.1345		*		
293	0.2127			*		0.2975			*	

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Pearson Residual (1 unit = 0.44)					Deviance Residual (1 unit = 0.28)				
	Value	-8	-4	0	2 4 6 8	Value	-8	-4	0	2 4 6 8
294	-0.0933			*		-0.1317			*	
295	0.3315			*		0.4566			*	
340	-0.5370			*		-0.7119		*		
341	-0.0504			*		-0.0712			*	
357	-0.4361			*		-0.5901		*		
358	-214E-17			*		0			*	
359	0.1555			*		0.2185			*	
361	0.0941			*		0.1327			*	
364	-1.4764		*			-1.5211		*		
366	-0.9530			*		-1.1368		*		
367	-0.0505			*		-0.0714			*	
370	-0.1575			*		-0.2214			*	
375	-0.1910			*		-0.2677			*	
377	-0.6173			*		-0.8035		*		
378	-0.3121			*		-0.4312		*		
379	1.5063				*	1.5392				*
381	-0.0398			*		-0.0562			*	
382	-0.9388		*			-1.1242		*		
383	1.8419				*	1.7204				*
403	-0.3636			*		-0.4984			*	
404	-1.2543		*			-1.3749		*		
406	0.7146				*	0.9084				*
408	-0.6233			*		-0.8102		*		
409	0.8619				*	1.0540				*
414	-3.0565		*			-2.1616		*		
417	-0.1455			*		-0.2047			*	
419	0.0464			*		0.0655			*	
420	0.1483			*		0.2086			*	
422	0.4228			*		0.5735				*
429	1.0966				*	1.2566				*
436	-576E-31			*		0			*	
437	-2.2452		*			-1.8966		*		
438	-0.1350			*		-0.1900			*	
440	-389E-30			*		0			*	
442	-0.6987			*		-0.8917		*		
443	-2.2452		*			-1.8966		*		
445	0.1427			*		0.2008			*	

### Regression Diagnostics

Case Number	Hat Matrix Diagonal						INTERCPT Dfbeta									
	Value	(1 unit = 0.02)						Value	(1 unit = 0.05)							
		0	2	4	6	8	12	16		-8	-4	0	2	4	6	8
1	0.00403	*								0.00147		*				
2	0.0226	*								0.0302		*				
4	0.0370	*	*							0.0209		*				
5	0.000292	*								0.000123		*				
6	0.000396	*								0.000043		*				
7	9.57E-47	*								2.95E-48		*				
8	0.0678		*							0.00662		*				
11	0.00341	*								0.00242		*				
12	4.17E-10	*								3E-11		*				
13	0.0863			*						-0.0259		*				
14	1.15E-6	*								3.14E-7		*				
15	0.0293	*	*							0.00929		*				
16	4.16E-37	*								1.32E-38		*				
17	0.00530	*								0.00166		*				
18	0.000205	*								0.000084		*				
19	0.0263	*	*							0.0413		*				
20	0.0192	*								0.00922		*				
22	0.0429		*							-0.0165		*				
23	0.0128	*								0.0127		*				
24	0.0191	*								0.0198		*				
25	0.00926	*								0.00294		*				
26	0.0506		*							0.0268		*				
27	0.00317	*								0.00221		*				
29	0.0100	*								0.0104		*				
30	0.0294	*	*							0.0267		*				
31	0.0104	*								0.00572		*				
32	1.02E-18	*								8.96E-20		*				
33	0.0118	*	*							-0.1140		*				
34	7.697E-9	*								4.96E-10		*				
35	4.197E-9	*								5.2E-10		*				
36	0.000107	*								0.00002		*				
37	0.000046	*								5.002E-6		*				
38	6.929E-7	*								9.353E-8		*				
39	0.0183	*	*							0.0199		*				
40	0.0105	*								-0.2510		*				
41	0.0306	*								0.0207		*				
42	0.0167	*								0.0168		*				
43	0.0835		*							0.0143		*				
44	7.458E-6	*								1.459E-6		*				
45	2.774E-6	*								7.144E-7		*				
46	0.000052	*								6.07E-6		*				
47	1.58E-18	*								1.16E-19		*				
48	0.0156	*	*							0.0327		*				
50	0.0189	*								0.0290		*				
51	0.000278	*								0.000087		*				
53	0.0120	*								-0.1199		*				
54	0.0128	*								-0.0387		*				
55	0.0288	*								-0.0257		*				
56	0.0236	*								0.0344		*				
58	0.0165	*	*							-0.0404		*				
59	0.00849	*								0.00742		*				

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Hat Matrix Diagonal (1 unit = 0.02)							INTERCPT Dfbeta (1 unit = 0.05)								
	Value	0	2	4	6	8	12	16	Value	-8	-4	0	2	4	6	8
60	0.0106		*						0.00611						*	
61	9.023E-8		*						2.063E-8						*	
62	0.0157		*						0.0241							*
63	0.0104		*						-0.0865			*				
64	0.0166		*						0.0187			*				
65	0.0573			*					-0.0619			*				
66	0.000022		*						4.439E-6			*				
67	0.00561		*						0.00167			*				
68	0.0269		*						0.0538							*
69	0.0535			*					0.00896			*				
70	0.0586			*					-0.00392			*				
71	0.0385			*					0.0118			*				
72	0.000048		*						0.000011			*				
74	0.0336			*					0.0412							*
76	0.0350			*					0.0209			*				
77	0.0299		*						0.0619							*
78	0.0379			*					0.0129			*				
79	0.0146		*						-0.2149			*				
80	1.986E-9		*						1.55E-10			*				
81	0.0418			*					0.00602			*				
82	0.0178		*						0.0440			*				*
85	0.0232		*						0.0464			*				*
86	0.1085				*				-0.00756			*				*
87	0.0145		*						0.0312							*
89	0.0203		*						-0.1081			*				
90	0.0097		*						0.0156			*				
91	0.0714			*					0.0657			*				*
92	0.0470			*					0.0437			*				*
93	0.0197		*						-0.3703		*					
94	0.0325			*					-0.2155			*				
95	0.0109		*						0.0246			*				*
96	0.0671			*					0.1312			*				*
97	0.0743				*				0.0495			*				*
98	0.0099		*						0.0229			*				*
99	0.0694			*					-0.00055			*				*
100	0.0268		*						-0.2156			*				
101	0.00821		*						0.0160			*				*
102	0.0485			*					-0.00629			*				*
105	0.0151		*						0.00925			*				*
106	0.0137		*						0.0119			*				*
109	0.0103		*						0.0216			*				*
110	0.0100		*						0.0118			*				*
112	0.0222		*						0.0558			*				*
113	0.0136		*						0.0291			*				*
114	0.0126		*						0.0133			*				*
117	0.0105		*						0.0138			*				*
118	0.0105		*						0.0254			*				*

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Hat Matrix Diagonal (1 unit = 0.02)						INTERCPT Dfbeta (1 unit = 0.05)									
	Value	0	2	4	6	8	12	16	Value	-8	-4	0	2	4	6	8
119	0.00870	*							0.0160			*				
120	0.00662	*							0.0110			*				
127	0.0102	*							0.0232			*				
128	0.0113	*							0.0250			*				
129	0.0138	*							0.0145			*				
130	0.0346	*							-0.00282			*				
131	0.00865	*							0.0157			*				
132	0.0318	*							-0.0512			*				
134	0.00856	*							0.0171			*				
136	0.00874	*							0.0160			*				
137	0.0415	*							-0.1766			*				
143	0.0120	*							0.0310				*			
145	0.0253	*							-0.0290			*				
147	0.0127	*							0.0188				*			
148	0.0714	*							-0.1697			*				
149	0.0117	*							-0.0109				*			
150	0.0104	*							0.0218				*			
158	0.0135	*							0.0371				*			
159	0.0138	*							0.0395				*			
160	0.00719	*							0.0122				*			
161	0.00703	*							0.0121				*			
163	0.00809	*							0.0149				*			
164	0.0195	*							-0.0339			*				
165	0.0182	*							0.0332				*			
168	0.00735	*							0.0127				*			
173	0.0209	*							-0.0225				*			
174	0.0104	*							0.0258				*			
177	0.0147	*							0.0113				*			
178	0.0121	*							0.0163				*			
180	0.00943	*							0.0192				*			
183	0.00791	*							0.0146				*			
184	0.0098	*							0.0201				*			
186	0.0157	*							-0.00013				*			
187	0.0104	*							0.0178				*			
189	0.00797	*							0.0133				*			
190	0.0097	*							0.0222				*			
191	0.00800	*							0.0143				*			
192	0.0223	*							0.0352				*			
194	0.0442	*							-0.1256			*				
195	0.0197	*							-0.0309			*				
197	0.0109	*							0.0185				*			
199	0.0244	*							-0.0267			*				
200	0.00753	*							0.0135				*			
201	0.0099	*							0.0190				*			
204	0.0446	*							-0.0720			*				
205	0.0135	*							0.0104				*			
206	0.0110	*							0.0157				*			

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Hat Matrix Diagonal (1 unit = 0.02)						INTERCPT Dfbeta (1 unit = 0.05)									
	Value	0	2	4	6	8	12	16	Value	-8	-4	0	2	4	6	8
209	0.00848	*							0.0168			*				
213	0.00762	*							0.0140			*				
214	0.00927	*							0.0177			*				
215	0.0165	*							0.0333			*				
217	0.00616	*							0.0096			*				
218	0.0097	*							0.0164			*				
219	0.0203	*							-0.0131			*				
220	0.0151	*							0.0361			*				
222	0.00869	*							0.0175			*				
223	0.0103	*							0.0206			*				
225	0.0188	*							-0.0101			*				
226	0.0220	*							-0.00596			*				
228	0.00758	*							0.0132			*				
229	0.0224	*							-0.0328			*				
230	0.0124	*							0.0241			*				
231	0.00839	*							0.0149			*				
232	0.0116	*							0.0243			*				
235	0.0138	*							0.0273			*				
236	0.0594	*	*						-0.0322			*				
237	0.000098	*							0.000022			*				
238	0.0356	*	*						0.0999			*				
240	0.0101	*							0.00654			*				
241	0.0452	*	*						-0.0371			*				
242	0.0258	*							0.0193			*				
244	0.0280	*							0.0364			*				
245	0.0115	*							0.0303			*				
246	0.0261	*							0.0233			*				
247	1.436E-8	*							1.179E-9			*				
248	0.0112	*							0.0138			*				
252	0.0285	*							-0.0198			*				
257	0.0197	*							0.0526			*				
258	0.000119	*							0.000027			*				
259	0.0223	*							0.0144			*				
260	0.00329	*							0.000855			*				
261	5.628E-8	*							8.667E-9			*				
262	0.0110	*							-0.1196			*				
263	0.0340	*	*						0.0130			*				
265	0.0166	*	*						0.0321			*				
268	0.0120	*	*						-0.1216			*				
269	0.0140	*	*						0.00886			*				
270	0.0126	*	*						-0.1404			*				
271	0.0987	*	*						-0.0366			*				
284	4.55E-53	*							1.01E-54			*				
285	0.0405	*	*						0.0729			*				
290	0.0319	*	*						0.0233			*				
292	0.0390	*	*						0.0817			*				
293	0.0130	*	*						0.0238			*				

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Hat Matrix Diagonal (1 unit = 0.02)						INTERCPT Dfbeta (1 unit = 0.05)									
	Value	0	2	4	6	8	12	16	Value	-8	-4	0	2	4	6	8
294	0.00769	*							0.00366			*				
295	0.0187	*							0.0319			*				
340	0.0369	*	*						0.0273			*				
341	0.00286	*							0.00179			*				
357	0.0351	*	*						0.0147			*				
358	7.45E-28	*							2.76E-29			*				
359	0.0115	*							0.0163			*				
361	0.00866	*							0.00863			*				
364	0.0201	*							-0.1335		*					
366	0.0275	*							0.0756			*				
367	0.00488	*							0.00125			*				
370	0.0154	*							0.0103			*				
375	0.0124	*							0.0171			*				
377	0.0262	*							0.0511			*				
378	0.0234	*							0.00770			*				
379	0.1030			*					0.0570			*				
381	0.00341	*							0.000851			*				
382	0.0537		*						-0.0963		*					
383	0.2314						*		0.2992					*		
403	0.0192	*							0.0219			*				
404	0.0220	*							-0.0198			*				
406	0.0332	*	*						-0.0422			*				
408	0.0294	*							0.0309			*				
409	0.3368						*		0.3833						*	
414	0.0111	*							-0.1775		*					
417	0.0168	*							0.00782			*				
419	0.00240	*							0.00227			*				
420	0.00653	*							0.0107			*				
422	0.0164	*							0.00520			*				
429	0.0521	*	*						-0.0179			*				
436	2.47E-54	*							3.37E-56			*				
437	0.0159	*							-0.0354			*				
438	0.0132	*							0.00789			*				
440	8.16E-53	*							1.71E-54			*				
442	0.0285	*							0.0223			*				
443	0.0159	*							-0.0354			*				
445	0.00809	*							0.0125			*				

Regression Diagnostics

Case Number	N1 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)					N3 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)					
		-8	-4	0	2	4		6	8	-8	-4	0	2
1	-0.00130		*				-0.00087		*				
2	-0.0294		*				-0.0314		*				
4	-0.0119		*				-0.0639		*				
5	-0.00009		*				-0.00018		*				
6	-0.00003		*				-0.00002		*				
7	-183E-50		*				-511E-50		*				
8	-0.00750		*				0.0697		*				
11	-0.00200		*				-0.00255		*				
12	-243E-13		*				-147E-13		*				
13	0.0502		*				-0.1117		*				
14	-2.18E-7		*				-4.61E-7		*				
15	-0.00046		*				-0.0364		*				
16	-804E-41		*				-257E-40		*				
17	-0.00074		*				-0.00435		*				
18	-0.00006		*				-0.00011		*				
19	-0.0399		*				-0.0394		*				
20	-0.00493		*				-0.00735		*				
22	0.0303		*				-0.0311		*				
23	-0.00915		*				-0.0217		*				
24	-0.0173		*				-0.0211		*				
25	-0.00112		*				-0.00402		*				
26	-0.0167		*				-0.0278		*				
27	-0.00193		*				-0.00146		*				
29	-0.00913		*				-0.0121		*				
30	-0.0205		*				-0.0167		*				
31	-0.00487		*				-0.00269		*				
32	-615E-22		*				-118E-21		*				
33	0.0907		*				0.0333		*				
34	-39E-11		*				-244E-12		*				
35	-426E-12		*				-247E-12		*				
36	-0.00002		*				-7.87E-6		*				
37	-3.56E-6		*				-3.15E-6		*				
38	-7.19E-8		*				-6.14E-8		*				
39	-0.0303		*				-0.0658		*				
40	0.1741			*			0.1598			*			
41	-0.0103		*				-0.0564		*				
42	-0.0117		*				-0.0326		*				
43	-0.00137		*				0.00348		*				
44	-8.11E-7		*				-2.8E-6		*				
45	-5.77E-7		*				-6.68E-7		*				
46	-4.53E-6		*				-2.04E-6		*				
47	-855E-22		*				-12E-20		*				
48	-0.0323		*				-0.0248		*				
50	-0.0268		*				-0.0248		*				
51	-0.00005		*				-0.00018		*				
53	0.0553		*				0.0904		*				
54	-0.0108		*				0.0467		*				
55	0.0386		*				-0.0156		*				
56	-0.0307		*				-0.0391		*				
58	0.0271		*				-0.0502		*				
59	-0.00590		*				-0.0108		*				

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N1 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)					NR Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)							
		-8	-4	0	2	4		6	8	-8	-4	0	2	4	6
60	-0.00428		*				-0.0115		*						
61	-1.44E-8		*				-3.06E-8		*						
62	-0.0222		*				-0.0162		*						
63	0.0520		*				0.0573		*						
64	-0.0158		*				-0.0221		*						
65	0.0595		*				0.0842		*						
66	-2.99E-6		*				-4.18E-6		*						
67	-0.00134		*				-0.00082		*						
68	-0.0629		*				-0.0702		*						
69	-0.00858		*				-0.00358		*						
70	0.0200		*				-0.1435		*						
71	-0.0105		*				0.00901		*						
72	-7.66E-6		*				-0.00001		*						
74	-0.0364		*				-0.0904		*						
76	-0.0211		*				-0.0126		*						
77	-0.0666		*				-0.0269		*						
78	-0.0115		*				0.00309		*						
79	0.1887			*			0.0535		*						
80	-122E-12		*				-901E-13		*						
81	0.00124		*				0.00280		*						
82	-0.0391		*				-0.00458		*						
85	-0.0439		*				-0.0246		*						
86	-0.0401		*				0.00508		*						
87	-0.0278		*				-0.0194		*						
89	0.0989			*			0.1940			*					
90	-0.0138		*				-0.00900		*						
91	-0.0514		*				-0.0704		*						
92	-0.0437		*				-0.0322		*						
93	0.3491			*			0.3516			*					
94	0.1715			*			0.4480			*					
95	-0.0186		*				-0.0204		*						
96	-0.1711		*				0.1762		*						
97	-0.0401		*				-0.1070		*						
98	-0.0165		*				-0.0189		*						
99	0.0216		*				-0.1019		*						
100	0.2249			*			0.2081			*					
101	-0.0126		*				-0.0120		*						
102	0.00665		*				-0.0217		*						
105	0.00707		*				-0.0114		*						
106	0.00264		*				-0.0314		*						
109	-0.0151		*				-0.0141		*						
110	-0.00519		*				-0.0195		*						
112	-0.0547		*				-0.0111		*						
113	-0.0182		*				-0.0107		*						
114	-0.00091		*				-0.0231		*						
117	-0.00537		*				-0.0197		*						
118	-0.0170		*				-0.0206		*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N1 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)						NB Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)						
		-8	-4	0	2	4	6		8	-8	-4	0	2	4	6
119	-0.0136			*				-0.00858			*				
120	-0.00895			*				-0.00730			*				
127	-0.0152			*				-0.0189			*				
128	-0.0216			*				-0.0149			*				
129	-0.00165			*				-0.0171			*				
130	0.00109			*				0.1308				*			
131	-0.0120			*				-0.0146			*				
132	0.0866				*			-0.0317			*				
134	-0.0130			*				-0.0127			*				
136	-0.0113			*				-0.0123			*				
137	0.2032				*			0.1544				*			
143	-0.0240			*				-0.0222			*				
145	0.0575				*			-0.0131			*				
147	-0.00641			*				-0.0145			*				
148	0.2269				*			0.00580			*				
149	0.0273			*				-0.00225			*				
150	-0.0152			*				-0.0141			*				
158	-0.0307			*				-0.00875			*				
159	-0.0340			*				-0.0130			*				
160	-0.0103			*				-0.00744			*				
161	-0.0096			*				-0.00893			*				
163	-0.0122			*				-0.00907			*				
164	0.0559				*			-0.00617			*				
165	-0.0253			*				0.0165			*				
168	-0.00921			*				-0.0116			*				
173	0.0457				*			0.00315			*				
174	-0.0195			*				-0.0185			*				
177	0.00435			*				-0.00759			*				
178	-0.00490			*				-0.0190			*				
180	-0.0162			*				-0.0112			*				
183	-0.0107			*				-0.0127			*				
184	-0.0128			*				-0.0208			*				
186	0.0174			*				0.00397			*				
187	-0.0161			*				-0.00719			*				
189	-0.0117			*				-0.00709			*				
190	-0.0169			*				-0.0152			*				
191	-0.0119			*				-0.00831			*				
192	-0.0178			*				-0.0398			*				
194	0.1674				*			0.0204			*				
195	0.0539				*			0.00631			*				
197	-0.00790			*				-0.0232			*				
199	0.0532				*			-0.0163			*				
200	-0.0112			*				-0.00897			*				
201	-0.0114			*				-0.0174			*				
204	0.1109				*			-0.0416			*				
205	0.00167			*				-0.0260			*				
206	-0.00585			*				-0.0232			*				

The LOGISTIC Procedure

Regression Diagnostics

Case Number	N1 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)							N8 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)							
		-8	-4	0	2	4	6	8		-8	-4	0	2	4	6	8	
209	-0.0124			*					-0.0135			*					
213	-0.0107			*					-0.0109			*					
214	-0.0113			*					-0.0167			*					
215	-0.0306			*					-0.00674			*					
217	-0.00817			*					-0.00598			*					
218	-0.00938			*					-0.0201			*					
219	0.0379			*					-0.0286			*					
220	-0.0313			*					-0.0223			*					
222	-0.0139			*					-0.0130			*					
223	-0.0131			*					-0.0158			*					
225	0.0314			*					-0.00447			*					
226	0.0272			*					-0.0295			*					
228	-0.0112			*					-0.00788			*					
229	0.0578			*					0.00533			*					
230	-0.0220			*					-0.0097			*					
231	-0.0099			*					-0.0151			*					
232	-0.0190			*					-0.0214			*					
235	-0.0253			*					-0.0114			*					
236	-0.0185			*					0.1153				*				
237	-0.00002			*					-0.00001			*					
238	-0.1215			*					-0.0231			*					
240	-0.00543			*					-0.00487			*					
241	0.0609			*					-0.0970			*					
242	-0.0338			*					0.0511			*					
244	-0.0309			*					-0.0821			*					
245	-0.0212			*					-0.0229			*					
246	-0.0245			*					-0.0353			*					
247	-92E-11			*					-707E-12			*					
248	-0.00414			*					-0.0225			*					
252	0.0464			*					-0.0295			*					
257	-0.0597			*					-0.0130			*					
258	-0.00002			*					-0.00006			*					
259	-0.0149			*					-0.00579			*					
260	-0.00027			*					-0.00115			*					
261	-5.33E-9			*					-1.67E-8			*					
262	0.0718			*					0.0722			*					
263	-0.0120			*					0.00179			*					
265	-0.0343			*					-0.0537			*					
268	0.0213			*					0.2158				*				
269	-0.00807			*					-0.00700			*					
270	0.1025			*					0.0521			*					
271	0.0335			*					0.0150			*					
284	-611E-57			*					-198E-56			*					
285	-0.0684			*					-0.0524			*					
290	-0.0226			*					-0.0556			*					
292	-0.1068			*					0.0329			*					
293	-0.0218			*					-0.0118			*					

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N1 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)					N8 Value	Dfbeta (1 unit = 0.06)								
		-8	-4	0	2	4		6	8	-8	-4	0	2	4	6	8
294	-0.00313			*			-0.00273			*						
295	-0.0270			*			-0.0291			*						
340	-0.0176			*			-0.0908			*						
341	-0.00166			*			-0.00088			*						
357	-0.00496			*			-0.0173			*						
358	-159E-31			*			-584E-31			*						
359	-0.0154			*			-0.00561			*						
361	-0.00844			*			-0.00335			*						
364	0.1166				*		0.0708				*					
366	-0.1015			*			0.0189			*						
367	-0.00109			*			-0.0006			*						
370	-0.00757			*			-0.0188			*						
375	-0.0160			*			-0.0156			*						
377	-0.0611			*			0.00221			*						
378	-0.00087			*			-0.0113			*						
379	-0.1043			*			-0.0464			*						
381	-0.00045			*			-0.00228			*						
382	0.1019				*		0.0516				*					
383	-0.3300		*				-0.1627			*						
403	-0.0170			*			-0.0410			*						
404	-0.0104			*			-0.00032			*						
406	0.0770				*		-0.0360			*						
408	-0.0318			*			-0.0643			*						
409	-0.4949		*				0.3687							*		
414	0.0944				*		0.1656						*			
417	-0.00741			*			-0.00123			*						
419	-0.00212			*			-0.00118			*						
420	-0.00860			*			-0.00810			*						
422	0.0111			*			-0.0289			*						
429	0.0418				*		-0.1291			*						
436	-265E-58			*			-173E-58			*						
437	-0.0462			*			0.1696						*			
438	-0.00756			*			-0.00310			*						
440	-99E-56			*			-351E-56			*						
442	-0.0306			*			0.00306			*						
443	-0.0462			*			0.1696						*			
445	-0.0112			*			-0.00718			*						

Regression Diagnostics

Case Number	N12 Dfbeta (1 unit = 0.11)					N14 Dfbeta (1 unit = 0.07)				
	Value	-8	-4	0	2 4 6 8	Value	-8	-4	0	2 4 6 8
1	-0.00321		*			0.000264		*		
2	-0.0304		*			0.0141		*		
4	0.00301		*			0.00127		*		
5	-0.0001		*			0.000011		*		
6	-0.00016		*			0.000014		*		
7	-286E-50		*			-14E-50		*		
8	-0.0259		*			-0.1797		*		
11	-0.00314		*			0.000038		*		
12	-792E-13		*			2.39E-12		*		
13	-0.00789		*			0.0271		*		
14	-2.62E-7		*			-7.01E-8		*		
15	0.00477		*			-0.0218		*		
16	-508E-41		*			-189E-41		*		
17	-0.00018		*			-0.00109		*		
18	-0.00012		*			-0.00002		*		
19	-0.00233		*			-0.00785		*		
20	-0.0132		*			-0.0261		*		
22	-0.0360		*			-0.0148		*		
23	-0.00944		*			-0.00294		*		
24	-0.0391		*			0.00298		*		
25	-0.0098		*			-0.00480		*		
26	0.0347		*			-0.1258		*		
27	-0.00304		*			-0.00056		*		
29	-0.00400		*			-0.00073		*		
30	-0.0100		*			-0.0697		*		
31	-0.0122		*			-0.00250		*		
32	-118E-21		*			-12E-21		*		
33	0.0757		*			0.0227		*		
34	-1.55E-9		*			1.17E-10		*		
35	-1.02E-9		*			-16E-11		*		
36	-0.00005		*			-1.7E-6		*		
37	-0.00002		*			3.231E-7		*		
38	-2.21E-7		*			-1.09E-8		*		
39	0.0323		*			0.0298		*		
40	0.1665		*			0.2098			*	
41	0.00917		*			-0.0290		*		
42	-0.0106		*			-0.00424		*		
43	0.0167		*			-0.1613		*		
44	-2.33E-6		*			1.154E-7		*		
45	-1.07E-6		*			2.877E-8		*		
46	-0.00002		*			-2.03E-6		*		
47	-202E-21		*			-235E-23		*		
48	-0.0397		*			-0.0179		*		
50	-0.00401		*			-0.0155		*		
51	-0.00006		*			-0.00004		*		
53	0.1225		*			0.1437			*	
54	0.0935		*			0.0663			*	
55	-0.0262		*			-0.0791		*		
56	0.000697		*			-0.0172		*		
58	0.0786		*			0.0336		*		
59	-0.00407		*			-0.00042		*		

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N12 Value	Dfbeta (1 unit = 0.11)						N14 Value	Dfbeta (1 unit = 0.07)						
		-8	-4	0	2	4	6		8	-8	-4	0	2	4	6
60	-0.00081		*					-0.00140		*					
61	-1.25E-8		*					-5.99E-9		*					
62	-0.0308		*					-0.0110		*					
63	0.0607		*					0.0322		*					
64	-0.00088		*					-0.0104		*					
65	0.1214		*					-0.2623		*					
66	-9.91E-6		*					-1.79E-6		*					
67	-0.00471		*					-0.00036		*					
68	-0.0183		*					0.0517		*					
69	-0.1004		*					0.0225		*					
70	0.0303		*					0.0476		*					
71	-0.0821		*					-0.0224		*					
72	-0.00002		*					-4.61E-6		*					
74	0.0124		*					0.0112		*					
76	-0.0550		*					0.0166		*					
77	0.0200		*					-0.0733		*					
78	-0.0785		*					-0.0116		*					
79	0.1566		*					0.0481		*					
80	-412E-12		*					1.87E-11		*					
81	-0.0329		*					-0.0574		*					
82	-0.0208		*					-0.0276		*					
85	-0.0338		*					0.0233		*					
86	-0.1388		*					0.5457						*	
87	-0.0183		*					0.00346		*					
89	0.0713		*					-0.0359		*					
90	-0.00434		*					-0.00586		*					
91	0.0742		*					-0.0540		*					
92	-0.0284		*					0.0407		*					
93	0.0824		*					0.0954		*					
94	0.0258		*					-0.0618		*					
95	-0.00841		*					-0.0109		*					
96	0.0683		*					-0.1008		*					
97	-0.0170		*					0.1355		*					
98	-0.0168		*					-0.00696		*					
99	0.3427			*				-0.0403		*					
100	0.2010		*					-0.1248		*					
101	-0.00927		*					-0.00523		*					
102	-0.0778		*					0.1956		*					
105	-0.0249		*					-0.0345		*					
106	-0.0172		*					-0.0122		*					
109	-0.0147		*					-0.0158		*					
110	-0.0100		*					-0.00568		*					
112	-0.0403		*					0.0153		*					
113	-0.0165		*					-0.0357		*					
114	-0.0173		*					-0.0187		*					
117	-0.0123		*					-0.0130		*					
118	-0.0221		*					-0.00823		*					

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N12 Value	Dfbeta (1 unit = 0.11)					N14 Value	Dfbeta (1 unit = 0.07)							
		-8	-4	0	2	4		6	8	-8	-4	0	2	4	6
119	-0.00823		*		*		-0.00678		*		*		*		*
120	-0.00557		*		*		-0.00492		*		*		*		*
127	-0.0189		*		*		-0.0117		*		*		*		*
128	-0.0136		*		*		-0.00359		*		*		*		*
129	-0.0184		*		*		-0.0291		*		*		*		*
130	-0.0463		*		*		-0.0660		*		*		*		*
131	-0.0098		*		*		-0.00230		*		*		*		*
132	0.00829		*		*		-0.0438		*		*		*		*
134	-0.0103		*		*		-0.00811		*		*		*		*
136	-0.0097		*		*		-0.0113		*		*		*		*
137	-0.00875		*		*		-0.0847		*		*		*		*
143	-0.00935		*		*		-0.0149		*		*		*		*
145	-0.00611		*		*		-0.0548		*		*		*		*
147	-0.0220		*		*		-0.0280		*		*		*		*
148	-0.00147		*		*		-0.0757		*		*		*		*
149	-0.00704		*		*		0.00448		*		*		*		*
150	-0.0147		*		*		-0.0162		*		*		*		*
158	-0.0289		*		*		-0.0152		*		*		*		*
159	-0.0304		*		*		-0.00480		*		*		*		*
160	-0.00613		*		*		-0.00457		*		*		*		*
161	-0.00602		*		*		-0.00539		*		*		*		*
163	-0.00788		*		*		-0.00674		*		*		*		*
164	-0.0378		*		*		0.0145		*		*		*		*
165	-0.0361		*		*		-0.0368		*		*		*		*
168	-0.00760		*		*		-0.00561		*		*		*		*
173	-0.0281		*		*		-0.0404		*		*		*		*
174	-0.0188		*		*		-0.00684		*		*		*		*
177	-0.0269		*		*		-0.0344		*		*		*		*
178	-0.0178		*		*		-0.0224		*		*		*		*
180	-0.0107		*		*		-0.00616		*		*		*		*
183	-0.00892		*		*		-0.00640		*		*		*		*
184	-0.0128		*		*		-0.00934		*		*		*		*
186	-0.0322		*		*		-0.0317		*		*		*		*
187	-0.00863		*		*		-0.00646		*		*		*		*
189	-0.00651		*		*		-0.00423		*		*		*		*
190	-0.0146		*		*		-0.0097		*		*		*		*
191	-0.00737		*		*		-0.00671		*		*		*		*
192	0.0452		*		*		-0.0466		*		*		*		*
194	-0.0157		*		*		-0.0450		*		*		*		*
195	-0.0320		*		*		-0.0234		*		*		*		*
197	-0.0196		*		*		-0.0119		*		*		*		*
199	-0.0249		*		*		-0.0338		*		*		*		*
200	-0.00710		*		*		-0.00442		*		*		*		*
201	-0.0147		*		*		-0.0142		*		*		*		*
204	-0.0212		*		*		-0.0105		*		*		*		*
205	-0.0150		*		*		-0.0143		*		*		*		*
206	-0.0159		*		*		-0.0113		*		*		*		*

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N12 Value	Dfbeta (1 unit = 0.11)						N14 Value	Dfbeta (1 unit = 0.07)							
		-8	-4	0	2	4	6		8	-8	-4	0	2	4	6	8
209	-0.0104		*					-0.00767		*						
213	-0.00800		*					-0.00647		*						
214	-0.0128		*					-0.0108		*						
215	-0.0177		*					-0.0152		*						
217	-0.00464		*					-0.00342		*						
218	-0.0132		*					-0.00726		*						
219	-0.0111		*					-0.0321		*						
220	-0.0267		*					0.00785		*						
222	-0.0104		*					-0.00496		*						
223	-0.0154		*					-0.0164		*						
225	-0.0272		*					-0.0386		*						
226	-0.0186		*					-0.0282		*						
228	-0.00668		*					-0.00468		*						
229	-0.0283		*					-0.0377		*						
230	-0.0126		*					-0.00605		*						
231	-0.0100		*					-0.00708		*						
232	-0.0174		*					0.00162		*						
235	-0.0148		*					-0.00344		*						
236	-0.1113		*					0.3932		*						
237	-0.00005		*					1.037E-6		*						
238	0.0164		*					-0.0275		*						
240	-0.0131		*					-0.00157		*						
241	0.0494		*					-0.0582		*						
242	-0.0353		*					-0.0851		*						
244	0.00923		*					0.000792		*						
245	-0.0110		*					-0.0189		*						
246	0.0505		*					0.1235		*						
247	-3.25E-9		*					1.61E-10		*						
248	-0.0140		*					-0.0123		*						
252	-0.0145		*					-0.0404		*						
257	-0.0383		*					-0.0241		*						
258	-0.00001		*					2.351E-6		*						
259	-0.0245		*					0.00617		*						
260	-0.00221		*					-0.00190		*						
261	-4.78E-9		*					-933E-12		*						
262	0.0998		*					0.0897		*						
263	-0.0464		*					-0.00656		*						
265	-0.0260		*					0.0165		*						
268	0.1353		*					0.1450		*						
269	-0.0171		*					0.00307		*						
270	0.0568		*					0.1144		*						
271	-0.1949		*					0.0898		*						
284	-403E-57		*					-136E-57		*						
285	0.0221		*					-0.00028		*						
290	-0.0621		*					0.0508		*						
292	0.0312		*					-0.1027		*						
293	-0.00773		*					-0.00579		*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	N12 Value	Dfbeta (1 unit = 0.11)					N14 Value	Dfbeta (1 unit = 0.07)							
		-8	-4	0	2	4		6	8	-8	-4	0	2	4	6
294	-0.00793		*			0.00048		*							
295	-0.0220		*			0.0161		*							
340	0.00938		*			0.00693		*							
341	-0.00243		*			-0.00033		*							
357	-0.00896		*			-0.0754		*		*					
358	-105E-31		*			-227E-32		*		*					
359	-0.00611		*			-0.00546		*		*					
361	-0.00198		*			-0.00232		*		*					
364	-0.0544		*			0.0362		*			*				
366	0.0102		*			-0.0546		*		*					
367	-0.00350		*			0.000341		*		*					
370	-0.00117		*			-0.00139		*		*					
375	-0.0107		*			-0.00026		*		*					
377	-0.0662		*			-0.0105		*		*					
378	-0.0254		*			-0.0345		*		*					
379	-0.0467		*			0.4926		*				*			
381	-0.00024		*			0.000137		*		*					
382	-0.1313		*			-0.0261		*		*					
383	0.9136				*	-0.2592		*		*					
403	-0.0252		*			0.00550		*		*					
404	-0.0596		*			0.1285		*			*				
406	0.0105		*			-0.0508		*		*					
408	-0.0493		*			0.0529		*			*				
409	-0.1551		*			-0.1069		*		*					
414	0.1242			*		0.1895		*			*		*		
417	-0.0181		*			-0.00176		*		*					
419	-0.00087		*			-0.00056		*		*					
420	-0.00510		*			-0.00451		*		*					
421	.					.									
422	-0.0184		*			-0.0192		*		*					
423	.					.									
429	0.1068			*		0.1264					*				
436	-906E-58		*			3.25E-57		*		*					
437	0.1101			*		0.0368					*				
438	-0.0149		*			0.000245		*		*					
440	-651E-57		*			-248E-57		*		*					
442	-0.0955		*			0.0179		*		*					
443	0.1101			*		0.0368					*				
445	-0.00450		*			-0.00394		*		*					

### Regression Diagnostics

Case Number	C (1 unit = 0.08)							CBAR (1 unit = 0.06)								
	Value	0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
1	0.000011	*							0.000011	*						
2	0.00250	*							0.00244	*						
4	0.00493	*							0.00475	*						
5	3.85E-8	*							3.849E-8	*						
6	2.749E-8	*							2.748E-8	*						
7	2.97E-95	*							2.97E-95	*						
8	0.0478	*	*						0.0446	*	*					
11	0.000015	*							0.000015	*						
12	6.29E-21	*							6.29E-21	*						
13	0.0225	*							0.0206	*						
14	2.49E-13	*							2.49E-13	*						
15	0.00214	*							0.00207	*						
16	6.62E-76	*							6.62E-76	*						
17	0.000021	*							0.000021	*						
18	2.237E-8	*							2.236E-8	*						
19	0.00303	*							0.00295	*						
20	0.000992	*							0.000973	*						
22	0.00529	*							0.00507	*						
23	0.000586	*							0.000579	*						
24	0.00215	*							0.00211	*						
25	0.000144	*							0.000143	*						
26	0.0212	*							0.0201	*						
27	0.000012	*							0.000012	*						
29	0.000196	*							0.000194	*						
30	0.00655	*							0.00636	*						
31	0.000169	*							0.000167	*						
32	2.32E-38	*							2.32E-38	*						
33	0.0352	*							0.0348	*	*					
34	2.4E-18	*							2.4E-18	*	*					
35	1.09E-18	*							1.09E-18	*	*					
36	2.286E-9	*							2.286E-9	*	*					
37	3.02E-10	*							3.02E-10	*	*					
38	4.97E-14	*							4.97E-14	*	*					
39	0.0197	*							0.0194	*	*					
40	0.1315	*	*						0.1301	*	*					
41	0.00509	*							0.00494	*	*					
42	0.00130	*							0.00128	*	*					
43	0.0289	*							0.0265	*	*					
44	1.15E-11	*							1.15E-11	*	*					
45	1.4E-12	*							1.4E-12	*	*					
46	3.98E-10	*							3.98E-10	*	*					
47	4.77E-38	*							4.77E-38	*	*					
48	0.00471	*							0.00464	*	*					
50	0.00142	*							0.00140	*	*					
51	3.41E-8	*							3.409E-8	*	*					
53	0.0719	*	*						0.0710	*	*					
54	0.0424	*	*						0.0419	*	*					
55	0.0159	*							0.0155	*	*					
56	0.00272	*							0.00266	*	*					
58	0.0306	*							0.0301	*	*					
59	0.000137	*							0.000136	*	*					

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	C (1 unit = 0.08)						Value	CBAR (1 unit = 0.06)						
		0	2	4	6	8	12		16	0	2	4	6	8	12
60	0.000145	*						0.000143	*						
61	1.02E-15	*						1.02E-15	*						
62	0.00168	*						0.00166	*						
63	0.0314	*						0.0311	*						
64	0.000767	*						0.000754	*						
65	0.1072	*						0.1010	*						
66	1.09E-10	*						1.09E-10	*						
67	0.000023	*						0.000023	*						
68	0.0163	*						0.0159	*						
69	0.0123	*						0.0117	*						
70	0.0356	*						0.0335	*						
71	0.0099	*						0.00948	*						
72	6.71E-10	*						6.71E-10	*						
74	0.0130	*						0.0125	*						
76	0.00365	*						0.00352	*						
77	0.0153	*						0.0148	*						
78	0.00804	*						0.00774	*						
79	0.0795	*						0.0783	*						
80	1.7E-19	*						1.7E-19	*						
81	0.00537	*						0.00515	*						
82	0.00341	*						0.00335	*						
85	0.00412	*						0.00402	*						
86	0.3432		*					0.3060		*					
87	0.00131	*						0.00129	*						
89	0.0679	*						0.0665	*						
90	0.000268	*						0.000265	*						
91	0.0197	*						0.0183	*						
92	0.00482	*						0.00459	*						
93	0.2317		*					0.2272		*					
94	0.2512		*					0.2430		*					
95	0.000922	*						0.000912	*						
96	0.1208	*						0.1127	*						
97	0.0362	*						0.0335	*						
98	0.000959	*						0.00095	*						
99	0.1716	*						0.1597	*						
100	0.1387	*						0.1349	*						
101	0.000342	*						0.000339	*						
102	0.0563	*						0.0536	*						
105	0.00441	*						0.00434	*						
106	0.00250	*						0.00246	*						
109	0.00093	*						0.00092	*						
110	0.000577	*						0.000571	*						
112	0.00582	*						0.00569	*						
113	0.00323	*						0.00318	*						
114	0.00183	*						0.00180	*						
117	0.000873	*						0.000864	*						
118	0.00156	*						0.00154	*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	C (1 unit = 0.08)						Value	CBAR (1 unit = 0.06)						
		0	2	4	6	8	12		16	0	2	4	6	8	12
119	0.000303	*						0.0003	*						
120	0.000148	*						0.000147	*						
127	0.00126	*						0.00124	*						
128	0.000754	*						0.000745	*						
129	0.00234	*						0.00231	*						
130	0.0409	*						0.0395	*						
131	0.000381	*						0.000378	*						
132	0.0200	*						0.0194	*						
134	0.000437	*						0.000434	*						
136	0.000458	*						0.000454	*						
137	0.0904	*						0.0866	*						
143	0.00148	*						0.00147	*						
145	0.0133	*						0.0130	*						
147	0.00261	*						0.00258	*						
148	0.0812	*						0.0754	*						
149	0.0095	*						0.00944	*						
150	0.00095	*						0.00094	*						
158	0.00280	*						0.00277	*						
159	0.00280	*						0.00276	*						
160	0.000171	*						0.00017	*						
161	0.00019	*						0.000188	*						
163	0.000276	*						0.000274	*						
164	0.0139	*						0.0137	*						
165	0.00701	*						0.00688	*						
168	0.000259	*						0.000257	*						
173	0.0113	*						0.0111	*						
174	0.00114	*						0.00112	*						
177	0.00464	*						0.00457	*						
178	0.00178	*						0.00175	*						
180	0.000447	*						0.000442	*						
183	0.000339	*						0.000336	*						
184	0.000893	*						0.000884	*						
186	0.00742	*						0.00730	*						
187	0.000353	*						0.000349	*						
189	0.000193	*						0.000192	*						
190	0.000778	*						0.00077	*						
191	0.00025	*						0.000248	*						
192	0.0113	*						0.0111	*						
194	0.0486	*						0.0464	*						
195	0.0129	*						0.0126	*						
197	0.00159	*						0.00158	*						
199	0.0111	*						0.0108	*						
200	0.000216	*						0.000214	*						
201	0.000944	*						0.000934	*						
204	0.0269	*						0.0257	*						
205	0.00164	*						0.00161	*						
206	0.00124	*						0.00123	*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	C (1 unit = 0.08)						Value	CEAR (1 unit = 0.06)						
		0	2	4	6	8	12		16	0	2	4	6	8	12
209	0.000444	*						0.00044	*						
213	0.00028	*						0.000278	*						
214	0.000696	*						0.000689	*						
215	0.00150	*						0.00147	*						
217	0.000103	*						0.000103	*						
218	0.000752	*						0.000745	*						
219	0.00823	*						0.00807	*						
220	0.00223	*						0.00220	*						
222	0.00041	*						0.000406	*						
223	0.00103	*						0.00102	*						
225	0.00829	*						0.00813	*						
226	0.00537	*						0.00526	*						
228	0.000199	*						0.000197	*						
229	0.0136	*						0.0133	*						
230	0.000657	*						0.000648	*						
231	0.000439	*						0.000435	*						
232	0.00102	*						0.00101	*						
235	0.000854	*						0.000843	*						
236	0.2090		*					0.1965		*					
237	2.247E-9	*						2.247E-9	*						
238	0.0250	*						0.0241	*						
240	0.000198	*						0.000196	*						
241	0.0307	*						0.0293	*						
242	0.0234	*						0.0228	*						
244	0.0108	*						0.0105	*						
245	0.00184	*						0.00182	*						
246	0.0375	*						0.0366	*	*					
247	1.06E-17	*						1.06E-17	*						
248	0.00112	*						0.00111	*						
252	0.00927	*						0.00901	*						
257	0.00800	*						0.00784	*						
258	3.465E-9	*						3.464E-9	*						
259	0.000752	*						0.000735	*						
260	0.00001	*						0.00001	*						
261	2.83E-16	*						2.83E-16	*						
262	0.0502	*	*					0.0497	*	*					
263	0.00254	*						0.00246	*						
265	0.00873	*						0.00859	*						
268	0.1170	*	*					0.1156	*	*					
269	0.000344	*						0.000339	*						
270	0.0506	*	*					0.0500	*	*					
271	0.0589	*	*					0.0530	*	*					
284	394E-110	*						394E-110	*						
285	0.0097	*						0.00931	*						
290	0.0113	*						0.0109	*						
292	0.0382	*						0.0367	*	*					
293	0.000604	*						0.000596	*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	C (1 unit = 0.08)						CBAR (1 unit = 0.06)								
		0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
294	0.000068	*							0.000067	*						
295	0.00213	*							0.00209	*						
340	0.0115	*							0.0110	*						
341	7.286E-6	*							7.265E-6	*						
357	0.00717	*							0.00692	*						
358	3.41E-57	*							3.41E-57	*						
359	0.000284	*							0.00028	*						
361	0.000078	*							0.000077	*						
364	0.0455	*							0.0446	*						
366	0.0264	*							0.0257	*						
367	0.000013	*							0.000013	*						
370	0.000395	*							0.000389	*						
375	0.000464	*							0.000459	*						
377	0.0105	*							0.0103	*						
378	0.00239	*							0.00233	*						
379	0.2906		*						0.2607		*					
381	5.435E-6	*							5.416E-6	*						
382	0.0529	*							0.0500	*						
383	1.3289						*		1.0214						*	
403	0.00263	*							0.00258	*						
404	0.0362	*							0.0354	*						
406	0.0181	*							0.0175	*						
408	0.0121	*							0.0118	*						
409	0.5688				*				0.3772				*			
414	0.1058	*							0.1046	*			*			
417	0.000367	*							0.000361	*						
419	5.185E-6	*							5.173E-6	*						
420	0.000146	*							0.000145	*						
422	0.00303	*							0.00298	*						
429	0.0697	*							0.0661	*						
436	821E-113	*							821E-113	*						
437	0.0826	*							0.0813	*						
438	0.000247	*							0.000244	*						
440	123E-109	*							123E-109	*						
442	0.0147	*							0.0143	*						
443	0.0826	*							0.0813	*						
445	0.000167	*							0.000166	*						

Regression Diagnostics

Case Number	Value	DIFDEV (1 unit = 0.33)						DIFCHISQ (1 unit = 0.78)								
		0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
1	0.00534	*							0.00268	*						
2	0.2031	*							0.1080	*						
4	0.2380	*							0.1284	*						
5	0.000264	*							0.000132	*						
6	0.000139	*							0.000069	*						
7	2.97E-95	*							3.1E-49	*						
8	1.0000		*						0.6570	*						
11	0.00873	*							0.00438	*						
12	3.01E-11	*							1.51E-11	*						
13	0.4145	*							0.2383	*						
14	4.332E-7	*							2.166E-7	*						
15	0.1349	*							0.0707	*						
16	6.62E-76	*							1.59E-39	*						
17	0.00787	*							0.00395	*						
18	0.000218	*							0.000109	*						
19	0.2102	*							0.1121	*						
20	0.0979	*							0.0506	*						
22	0.2193	*							0.1181	*						
23	0.0882	*							0.0453	*						
24	0.2076	*							0.1103	*						
25	0.0305	*							0.0154	*						
26	0.6605		*						0.3975	*						
27	0.00733	*							0.00368	*						
29	0.0382	*							0.0194	*						
30	0.3875	*							0.2163	*						
31	0.0317	*							0.0161	*						
32	2.32E-38	*							2.29E-20	*						
33	2.7643				*				2.9496				*			
34	6.24E-10	*							3.12E-10	*						
35	5.2E-10	*							2.6E-10	*						
36	0.000043	*							0.000021	*						
37	0.000013	*							6.609E-6	*						
38	1.433E-7	*							7.166E-8	*						
39	1.4446		*						1.0587	*						
40	5.3058						*		12.4313						*	
41	0.2958	*							0.1615	*						
42	0.1461	*							0.0764	*						
43	0.5364		*						0.3169	*						
44	3.087E-6	*							1.544E-6	*						
45	1.007E-6	*							5.036E-7	*						
46	0.000015	*							7.666E-6	*						
47	4.77E-38	*							3.03E-20	*						
48	0.5191		*						0.2980	*						
50	0.1411	*							0.0737	*						
51	0.000245	*							0.000123	*						
53	3.9205						*		5.9244					*		
54	2.9298				*				3.2794				*			
55	0.8539		*						0.5363	*			*			
56	0.2116	*							0.1128	*						
58	2.0859				*				1.8253				*			
59	0.0317	*							0.0160	*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	DIFDEV (1 unit = 0.33)						DIFCHISQ (1 unit = 0.78)								
		0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
60	0.0266	*							0.0135	*						
61	2.267E-8	*							1.134E-8	*						
62	0.1997	*							0.1057	*						
63	2.7895				*				3.0029			*				
64	0.0880	*							0.0453	*						
65	2.0586			*					1.7622		*					
66	0.00001	*							5.049E-6	*						
67	0.00818	*							0.00411	*						
68	0.9243		*						0.5908		*					
69	0.3876		*						0.2184		*					
70	0.8936		*						0.5708		*					
71	0.4348		*						0.2465		*					
72	0.000028	*							0.000014	*						
74	0.6293		*						0.3738		*					
76	0.1890		*						0.1007		*					
77	0.8005		*						0.4960		*					
78	0.3665		*						0.2042		*					
79	3.7556					*			5.3664			*				
80	1.71E-10	*							8.55E-11	*						
81	0.2283		*						0.1232		*					
82	0.3428		*						0.1883		*					
85	0.3172		*						0.1736		*					
86	2.8197				*				2.8204			*				
87	0.1695		*						0.0890		*					
89	2.9385				*				3.2705			*				
90	0.0537	*							0.0273	*						
91	0.4458		*						0.2566		*					
92	0.1825		*						0.0976		*					
93	5.2511						*		11.5564						*	
94	4.4587					*			7.4736			*				
95	0.1598	*							0.0836	*						
96	1.9992			*					1.6810		*					
97	0.7310		*						0.4508		*					
98	0.1816		*						0.0955		*					
99	2.4480			*					2.2995			*				
100	3.6818				*				5.0261			*				
101	0.0807	*							0.0413	*						
102	1.4914		*						1.1057		*					
105	0.5019		*						0.2868		*					
106	0.3281		*						0.1793		*					
109	0.1705		*						0.0894		*					
110	0.1107	*							0.0572	*						
112	0.4523		*						0.2559		*					
113	0.4189		*						0.2342		*					
114	0.2666		*						0.1434		*					
117	0.1571	*							0.0821	*						
118	0.2730		*						0.1469		*					

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	DIFDEV (1 unit = 0.33)						DIFCHISQ (1 unit = 0.78)								
		0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
119	0.0675	*							0.0345	*						
120	0.0437	*							0.0222	*						
127	0.2299	*							0.1223	*						
128	0.1270	*							0.0659	*						
129	0.3089	*							0.1680	*						
130	1.5258			*					1.1421	*						
131	0.0851	*							0.0437	*						
132	0.9483		*						0.6105	*						
134	0.0985	*							0.0507	*						
136	0.1009	*							0.0519	*						
137	2.2845				*				2.0875		*					
143	0.2294	*							0.1222	*						
145	0.8248		*						0.5137	*						
147	0.3678	*							0.2029	*						
148	1.4431			*					1.0569	*						
149	1.1791			*					0.8041	*						
150	0.1729	*							0.0907	*						
158	0.3702	*							0.2044	*						
159	0.3621	*							0.1996	*						
160	0.0466	*							0.0237	*						
161	0.0527	*							0.0268	*						
163	0.0663	*							0.0338	*						
164	1.0599		*						0.7009	*						
165	0.6390		*						0.3786	*						
168	0.0685	*							0.0350	*						
173	0.8482		*						0.5308	*						
174	0.2037	*							0.1077	*						
177	0.5394		*						0.3112	*						
178	0.2699	*							0.1452	*						
180	0.0913	*							0.0469	*						
183	0.0829	*							0.0425	*						
184	0.1712	*							0.0898	*						
186	0.7633		*						0.4667	*						
187	0.0658	*							0.0336	*						
189	0.0474	*							0.0241	*						
190	0.1516	*							0.0791	*						
191	0.0609	*							0.0310	*						
192	0.8023		*						0.4963	*						
194	1.4363			*					1.0501	*						
195	0.9871		*						0.6405	*						
197	0.2689	*							0.1446	*						
199	0.7314		*						0.4446	*						
200	0.0559	*							0.0285	*						
201	0.1789	*							0.0940	*						
204	0.9027		*						0.5761	*						
205	0.2245	*							0.1195	*						
206	0.2104	*							0.1115	*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	DIFDEV (1 unit = 0.33)						DIFCHISQ (1 unit = 0.78)								
		0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
209	0.1007	*							0.0519	*						
213	0.0714	*							0.0365	*						
214	0.1428	*							0.0743	*						
215	0.1698	*							0.0893	*						
217	0.0329	*							0.0167	*						
218	0.1477	*							0.0770	*						
219	0.6646		*						0.3966		*					
220	0.2697		*						0.1453		*					
222	0.0910	*							0.0468	*						
223	0.1886		*						0.0993		*					
225	0.7146		*						0.4318		*					
226	0.4251		*						0.2388		*					
228	0.0512	*							0.0260	*						
229	0.9324			*					0.5967		*					
230	0.1014	*							0.0523	*						
231	0.1006	*							0.0518	*						
232	0.1663		*						0.0871		*					
235	0.1181	*							0.0612	*						
236	3.0232					*			3.3061			*				
237	0.000046	*							0.000023	*						
238	1.0301			*					0.6778		*					
240	0.0384	*							0.0195	*						
241	0.9946			*					0.6496		*					
242	1.2642			*					0.8830		*					
244	0.6326		*						0.3754		*					
245	0.2936		*						0.1589		*					
246	1.7593				*				1.4029			*				
247	1.477E-9	*							7.38E-10	*						
248	0.1867		*						0.0984		*					
252	0.5447		*						0.3162		*					
257	0.6678		*						0.3988		*					
258	0.000058	*							0.000029	*						
259	0.0642	*							0.0330	*						
260	0.00611	*							0.00306	*						
261	1.005E-8	*							5.027E-9	*						
262	3.4414					*			4.5010			*				
263	0.1374	*							0.0722	*						
265	0.8303		*						0.5167		*					
268	4.8267						*		9.6597				*			
269	0.0477	*							0.0243	*						
270	3.2292					*			3.9519			*				
271	0.8430		*						0.5374		*					
284	394E-110	*							8.65E-56	*						
285	0.4083		*						0.2301		*					
290	0.5841		*						0.3428		*					
292	1.3238			*					0.9399		*					
293	0.0891	*							0.0458	*						

## The LOGISTIC Procedure

## Regression Diagnostics

Case Number	Value	DIFDEV (1 unit = 0.33)						DIFCHISQ (1 unit = 0.78)								
		0	2	4	6	8	12	16	Value	0	2	4	6	8	12	16
294	0.0174	*							0.00877	*						
295	0.2106	*							0.1120	*						
340	0.5178	*	*						0.2994	*						
341	0.00507	*							0.00254	*						
357	0.3552	*							0.1971	*						
358	3.41E-57	*							4.58E-30	*						
359	0.0480	*							0.0244	*						
361	0.0177	*							0.00892	*						
364	2.3583				*				2.2244		*					
366	1.3180		*						0.9339		*					
367	0.00511	*							0.00256	*						
370	0.0494	*							0.0252	*						
375	0.0721	*							0.0369	*						
377	0.6559		*						0.3913		*					
378	0.1882		*						0.0997		*					
379	2.6296				*				2.5297		*					
381	0.00317	*							0.00159	*						
382	1.3139		*						0.9313		*					
383	3.9813					*			4.4141			*				
403	0.2510		*						0.1348		*					
404	1.9257			*					1.6085		*					
406	0.8426		*						0.5282		*					
408	0.6682		*						0.4002		*					
409	1.4882			*					1.1200		*					
414	4.7770					*			9.4466					*		
417	0.0423	*							0.0215	*						
419	0.00430	*							0.00215	*						
420	0.0437	*							0.0221	*						
422	0.3319		*						0.1818		*					
429	1.6452			*					1.2685		*					
436	821E-113	*							3.32E-57	*						
437	3.6784					*			5.1222				*			
438	0.0364	*							0.0185	*						
440	123E-109	*							1.51E-55	*						
442	0.8095		*						0.5025		*					
443	3.6784					*			5.1222				*			
445	0.0405	*							0.0205	*						