1130-0108/2017/109/10/694-703
Revista Española de Enfermedades Digestivas
© Copyright 2017. SEPD y © ARÁN EDICIONES, S.L.
Rev Esp Enferm Dig
2017, Vol. 109, N.º 10, pp. 694-703

TRABAJOS ORIGINALES

¿Es posible predecir la presencia de cáncer colorrectal en el análisis sanguíneo? Método de aproximación probabilística

José Manuel Navarro Rodríguez[1], Javier Gallego Plazas[2], Fernando Borrás Rocher[3], Rafael Calpena Rico[4], José Antonio Ruiz Macia[5] y Miguel Ángel Morcillo Ródenas[1]

Servicios de [1]Cirugía General y Digestiva, y [5]Anatomía Patológica. Hospital Vega Baja-Orihuela. Orihuela, Alicante. Servicios de [2]Oncología Médica, y [4]Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante. [3]Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante

RESUMEN

Introducción: la valoración del estado de inmunovigilancia (capacidad del organismo para evitar el desarrollo de neoplasias) en el análisis sanguíneo presenta connotaciones pronósticas de interés en el cáncer colorrectal. Evaluamos un posible carácter predictivo de la enfermedad en el análisis sanguíneo y su cuantificación mediante el diseño de un índice de interacción matemático entre varios parámetros sanguíneos, con capacidad predictiva probabilística de presencia de la enfermedad.

Método: estudio casos y controles de análisis comparativo de la distribución de parámetros sanguíneos, sobre 266 pacientes con cáncer colorrectal y 266 pacientes sanos, durante el periodo comprendido entre 2009-2013.

Resultados: los sujetos con cáncer colorrectal presentaron, con respecto a los controles, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los niveles de plaquetas, fibrinógeno, leucocitos totales, neutrófilos, índices de inmunovigilancia sistémica (ratio neutrófilo/linfocito y ratio plaqueta/linfocito), hemoglobina, hematocrito y eosinófilos. Estas diferencias permitieron el diseño de un perfil analítico sanguíneo de riesgo de enfermedad, cuantificable mediante la aplicación de una fórmula matemática con capacidad de identificación probabilística de los sujetos con mayor riesgo de presencia de enfermedad (área bajo la curva del espacio ROC = 0,85).

Conclusiones: Ante la posible existencia de un carácter predictivo de presencia de cáncer colorrectal en el análisis sanguíneo, mostramos que es posible su cuantificación mediante el diseño de un índice de interacción entre varios parámetros sanguíneos. El diseño y desarrollo de índices de interacción entre parámetros sanguíneos constituye una línea de investigación de interés para el desarrollo y mejora de programas de cribado de la enfermedad.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Detección precoz. Cribado. Análisis sanguíneo. Inmunovigilancia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) presenta un importante impacto sociosanitario en los países occidentales, ya que constituye la neoplasia digestiva más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer (1,2). El conocimiento de su desarrollo a partir de la malignización de un pólipo adenomatoso (3) ha permitido la instauración de programas de detección precoz coordinados por organismos internacionales (4-6) y fundamentados en la realización de pruebas de detección de sangre oculta en heces junto con técnicas endoscópicas y radiológicas para evaluación de la luz colorrectal. No obstante, el único método definitivo para el diagnóstico confirmatorio del CCR continúa siendo la colonoscopia (7).

La instauración de programas de detección precoz para CCR en nuestro país ha supuesto un esfuerzo adicional en los servicios sanitarios implicados en su realización, de forma que ha sido necesaria la optimización de sus recursos para garantizar la realización de la colonoscopia a aquellos pacientes remitidos desde el programa de cribado en un tiempo reducido, sin ocasionar deterioro asistencial por aumento del tiempo medio en lista de espera para realización de la prueba a los pacientes accedidos a esta por motivos distintos al programa de cribado (8,9). La instauración del programa de cribado para CCR en nuestro hospital provocó inicialmente un aumento en el tiempo medio de espera para realización de colonoscopia en aquellos pacientes que habían accedido a ella por motivos distintos al programa de cribado. Dicha circunstancia, motivada por saturación temporal de los recursos logísticos en los servicios de Medicina Digestiva y Anatomía Patológica, fue resuelta mediante el aumento y optimización de los recursos en dichos servicios.

Además, constituyó un elemento motivador para la investigación y búsqueda de un método de optimización de los criterios de priorización, con la finalidad de implementar la jerarquización en la lista de espera de pacientes pendientes de realización de colonoscopia por motivos distintos a los del programa de cribado.

Recibido: 06-10-2016
Aceptado: 24-05-2017

Correspondencia: José Manuel Navarro Rodríguez. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Vega Baja-Orihuela. Ctra. Orihuela-Almoradí, s/n. 03314 San Bartolomé, Alicante
e-mail: jomanarrocir@hotmail.com

Navarro Rodríguez JM, Gallego Plazas J, Borrás Rocher F, Calpena Rico R, Ruiz Macia JA, Morcillo Ródenas MA. ¿Es posible predecir la presencia de cáncer colorrectal en el análisis sanguíneo? Método de aproximación probabilística. Rev Esp Enferm Dig 2017;109(10):694-703.

DOI: 10.17235/reed.2017.4645/2016

Siguiendo líneas de investigación recientes que informan sobre la evaluación de la inmunovigilancia (capacidad del organismo para evitar el desarrollo de neoplasias) y su relación con el desarrollo de neoplasias tales como el CCR (10), los autores diseñamos este estudio para evaluación del estado de inmunovigilancia frente al CCR como posible método de implementación en la jerarquización y priorización de realización de colonoscopias en las listas de espera para realización de colonoscopia por motivos distintos a los del programa de cribado.

La evaluación del estado de inmunovigilancia y su aplicabilidad clínica específicamente en el CCR han sido descritas a nivel histológico (mediante el estudio del infiltrado inmune peritumoral) (11) y a nivel sistémico (por medio de la evaluación de parámetros sanguíneos) (12). En este sentido, índices sanguíneos como las ratios entre neutrófilos-linfocitos (NLR), plaquetas-linfocitos (PLR) o el sistema de gradación inflamatoria sistémica de Glasgow han demostrado impacto pronóstico en el CCR (13-15).

Por otra parte, existen publicaciones que otorgan además un carácter predictivo de CCR al análisis sanguíneo, refiriendo un menor riesgo de desarrollo de la enfermedad en aquellos pacientes con niveles superiores de ciertos parámetros sanguíneos habitualmente relacionados con fenómenos inflamatorios (16).

Nuestro estudio tiene por objetivo la evaluación y cuantificación de un posible carácter predictivo de CCR en el análisis sanguíneo como posible método de evaluación del estado de inmunovigilancia a nivel sistémico frente al CCR. Dicha circunstancia podría ser de interés en relación a una eventual identificación de los sujetos con mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, optimizando así la jerarquización y priorización para realización de colonoscopia en aquellos pacientes en espera de la misma por motivos distintos a los del programa de cribado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos análisis comparativo de la distribución de parámetros sanguíneos propios de un examen rutinario mediante un diseño de casos y controles retrospectivo.

Reclutamos para el grupo de casos a aquellos pacientes intervenidos de manera electiva de CCR en el servicio de Cirugía General y Digestiva de nuestro hospital, durante el periodo de cinco años comprendido entre 2009 y 2013. Por otra parte, seleccionamos para el grupo de control a aquellos pacientes a los que se les realizó una colonoscopia electiva que descartó la presencia de la enfermedad por parte del servicio de Medicina Digestiva de nuestro hospital y en el mismo periodo de tiempo (2009-2013).

Fueron considerados para la inclusión en el estudio como grupo de casos aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente de manera electiva de cirugía colorrectal por el servicio quirúrgico y en el periodo de tiempo anteriormente citados bajo los siguientes supuestos: a) diagnóstico histológico de adenocarcinoma colorrectal obtenido mediante biopsia en colonoscopia previa, independientemente de su estadio, siempre y cuando fueran sometidos a cirugía no urgente y no hubieran recibido ningún tratamiento neoadyuvante; y b) pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico electivo motivado por adenomas colorrectales avanzados (adenomas vellosos que por su tamaño o por presencia de displasia de alto grado no pueden ser tratados mediante abordaje colonoscópico).

Consideramos candidatos al grupo control del estudio a aquellos pacientes a los que se les realizó una colonoscopia no urgente por parte del servicio médico y en el periodo anteriormente citados por motivos distintos a los del programa de cribado, descartándose en la misma la presencia de CCR.

Con la finalidad de obtener un análisis sanguíneo representativo de las condiciones basales de los sujetos, con el fin de permitir una adecuada evaluación del estado de inmunovigilancia individual a nivel sistémico, seleccionamos para el análisis comparativo del estudio aquellos análisis sanguíneos realizados el día previo a la intervención quirúrgica (grupo casos) y el día previo a la realización de la colonoscopia (grupo controles). Asimismo, excluimos del estudio a todos aquellos pacientes con circunstancias con influencia reconocida sobre el estado de inmunovigilancia (tratamientos previos con fármacos inmunosupresores, pacientes con antecedentes alérgicos farmacológicos o no, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal y antecedentes previos de otras neoplasias).

Garantizamos una adecuada representatividad entre los sujetos de ambos grupos mediante un emparejamiento por sexo y edad, asegurando así que por cada análisis sanguíneo del grupo casos existiese un análisis sanguíneo de un sujeto del grupo control de igual sexo y edad que el sujeto del grupo casos. En los supuestos de existencia de más de un sujeto control emparejable por sexo y edad, la selección del sujeto control se realizó mediante aleatorización simple. Ante la circunstancia de no existencia de un sujeto control de igual sexo y edad con un sujeto caso, realizamos la selección entre aquellos sujetos con el mismo sexo y un año más que el sujeto del grupo casos.

Los parámetros analíticos sanguíneos evaluados en el estudio fueron: hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), glucosa (g/dl), plaquetas (recuento, $x10^9$/l), fibrinógeno (g/dl), leucocitos totales (valor absoluto, $x10^9$/l), neutrófilos (valor absoluto, $x10^9$/l), linfocitos (valor absoluto, $x10^9$/l), monocitos (valor absoluto, $x10^9$/l), eosinófilos (valor absoluto, $x10^9$/l), basófilos (valor absoluto, $x10^9$/l), neutrófilos (valor relativo, %), linfocitos (valor relativo, %), monocitos (valor relativo, %), eosinófilos (valor relativo, %), basófilos (valor relativo, %), índice neutrófilo-linfocitario (*neutrophil to llymphocyte ratio* [NLR], calculado mediante la fracción del valor absoluto de neutrófilos entre el valor absoluto de linfocitos [13]) e índice plaquetario-linfocitario (*platelet to lymphocyte ratio* [PLR], mediante la fracción del valor plaquetas entre el valor absoluto de linfocitos [14]).

Realizamos el análisis estadístico comparativo de la distribución de los parámetros sanguíneos analíticos entre los grupos del estudio mediante la prueba t de Student, describiendo la distribución de los parámetros mediante media y desviación típica. La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Tras el análisis comparativo inicial con respecto a la distribución de los parámetros sanguíneos entre los grupos, realizamos un segundo análisis estadístico exclusivamente entre los parámetros en los que obtuvimos una distribución estadísticamente significativa. Empleamos un análisis estadístico de regresión logística multivariante con la finalidad de diseñar una fórmula probabilística que evaluase la mejor combinación entre los parámetros sanguíneos con capacidad, mediante su interacción y combinación matemática, de predicción probabilística de la presencia de CCR en función de los resultados obtenidos sobre un análisis sanguíneo. Durante el proceso

obtuvimos varias fórmulas matemáticas probabilísticas predictivas de CCR en el análisis sanguíneo, cada una de ellas derivada de cada uno de los pasos de regresión realizados y con distintas combinaciones de parámetros. Seleccionamos de entre todas las fórmulas de regresión aquella con el mayor porcentaje de acierto probabilístico de presencia de CCR en el análisis sanguíneo, mediante el cálculo del área bajo su curva ROC (17).

Empleamos el soporte estadístico informático IBM® SPSS Statistics®, versión 21.

La realización del estudio fue aprobada por el comité de ética e investigación de nuestro hospital.

RESULTADOS

Entre los años 2009 y 2013, seleccionamos un total de 1.204 sujetos, 320 de los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente por CCR o adenomas avanzados, y a 884 se les descartó presencia de la enfermedad mediante realización de colonoscopia durante dicho periodo.

Descartamos 54 pacientes con CCR y 372 sujetos sin la enfermedad por no cumplir los criterios del estudio.

El grupo casos del estudio quedó constituido por 266 sujetos. Su distribución por estadios, según la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (7), fue: estadio 0 o adenomas colorrectales avanzados (9,02%, 15 sujetos), estadio I (15,03%, 40 sujetos), estadio II (39,47%, 105 sujetos), estadio III (30,82%, 82 sujetos) y estadio IV (5,64%, 15 sujetos).

En la selección inicial para el grupo control reclutamos a 532 sujetos. Tras el proceso de emparejamiento por sexo y edad con el grupo casos, quedó finalmente constituido por 266 sujetos.

La tabla 1 muestra la distribución por sexo y edad de ambos grupos del estudio. No hubo pérdida en la recogida de datos analíticos sanguíneos, debido a que todos ellos se encontraban en las bases informatizadas de los servicios implicados en la realización del estudio.

Análisis comparativo de distribución de parámetros analíticos sanguíneos entre los grupos del estudio

El análisis estadístico univariante mostró diferencias estadísticamente significativas en la distribución de varios parámetros sanguíneos. La tabla 2 muestra las medias de distribución de todos los parámetros sanguíneos evaluados en el estudio, así como el valor de la diferencia estadística obtenida tras el análisis comparativo de ambos grupos. Con significación estadística, los sujetos con cáncer colorrectal presentaron, con respecto a los controles, niveles superiores de *plaquetas* (305,80 ± 113,21 *vs.* 231,26 ± 45,46 x10^9/l), *fibrinógeno* (465,62 ± 110,36 *vs.* 321,05 ± 70,85 g/dl), *leucocitos totales* (7,37 ± 2,40 *vs.* 6,72 ± 1,68 x10^9/l), *neutrófilos* (4,80 ± 2,18 *vs.* 3,60 ± 1,17 x10^9/l), e índices de inmunovigilancia sistémica (NLR 3,44 ± 3,38 *vs.* 1,69 ± 0,74; PLR 213,64 ± 193,95 *vs.* 109,41 ± 39,61). Por otra parte, los sujetos del grupo casos presentaron, con respecto a los del grupo controles, niveles inferiores de *hemoglobina* (12,02 ± 2,34 *vs.* 13,81 ± 1,69 g/dl), *hematocrito* (38,02 ± 5,98 *vs.* 41,95 ± 4,79%) y *eosinófilos* (0,16 ± 0,12 *vs.* 0,23 ± 0,12 x10^9/l).

Análisis probabilístico de regresión logística

Tras el análisis univariante precedente en el que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en varios parámetros sanguíneos, realizamos un análisis de regresión logística multivariante con la intención de confeccionar un índice de interacción de parámetros sanguíneos, con capacidad probabilística predictiva de presencia de CCR en el análisis sanguíneo y consideración de posible prototipo matemático de perfil sanguíneo de riesgo de presencia de CCR.

Realizamos seis secuencias o pasos de regresión logística evaluando distintas combinaciones entre los parámetros sanguíneos en los que obtuvimos diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariante. Determinamos el porcentaje de acierto probabilístico pronosticado, así como el cálculo del área bajo su curva ROC (17) en cada una de las combinaciones.

Como resultado de cada paso de regresión, obtuvimos una fórmula matemática con capacidad predictiva de presencia de CCR en el análisis sanguíneo, compuesta por los parámetros empleados en la combinación multiplicados por un factor de impacto específico junto con una constante de regresión. La aplicación de la fórmula matemática de

Tabla 1. Distribución por sexo y edad entre los grupos del estudio

	Hombres		*Mujeres*	
Grupos	*(n, %)*	*Edad*	*(n, %)*	*Edad*
Casos (n = 266)	170 (63,9%)	72,6 ± 11,0	96 (36,1%)	72,0 ± 11,7
Controles inicial (preemparejamiento) (n = 512)	181, (35,3%)	69,7 ± 12,5	331 (64,6%)	61,7 ± 13,4
Controles definitivo (postemparejamiento) (n = 266)	170 (63,9%)	72,6 ± 11,0	96 (36,1%)	72,0 ± 11,7

Tabla 2. Análisis estadístico comparativo de la distribución de medias de los parámetros sanguíneos evaluados en el estudio

Parámetro	*Casos (n = 266)*	*Controles (n = 266)*	*p*
Hemoglobina (g/dl)	12,02 ± 2,34	13,81 ±1,69	< 0,001
Hematocrito (%)	38,02 ± 5,98	41,95 ± 4,79	< 0,001
Plaquetas (x10^9/l)	305,80 ± 113,21	231,26 ± 45,46	< 0,025
Fibrinógeno (g/dl)	465,62 ± 110,36	321,05 ± 70,85	< 0,001
Glucosa (g/dl)	107,94 ± 32,58	102,70 ± 30,45	0,056
Leucocitos totales (x10^9/l)	7,37 ± 2,40	6,72 ± 1,68	< 0,05
Neutrófilos (x10^9/l)	4,80 ± 2,18	3,60 ± 1,17	< 0,025
Linfocitos (x10^9/l)	2,36 ± 9,31	2,94 ± 8,80	0,46
Monocitos (x10^9/l)	0,47 ± 0,20	0,43 ± 0,14	< 0,025
Eosinófilos (x10^9/l)	0,16 ± 0,12	0,23 ± 0,12	< 0,05
Basófilos (x10^9/l)	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02	< 0,05
Neutrófilos (%)	63,47 ± 11,63	53,10 ± 8,30	< 0,025
Linfocitos (%)	25,10 ± 9,91	35,31 ± 19,61	< 0,05
Monocitos (%)	6,91 ± 5,19	7,01 ± 5,35	0,813
Eosinófilos (%)	2,33 ± 1,50	3,38 ± 1,68	< 0,05
Basófilos (%)	0,41 ± 0,28	0,56 ± 0,43	< 0,05
NLR	3,44 ± 3,38	1,69 ± 0,74	< 0,025
PLR	213,64 ± 193,95	109,41 ± 39,61	< 0,001

NLR: ratio entre neutrófilos-linfocitos; PLR: ratio entre plaquetas-linfocitos.

regresión sobre los resultados de los parámetros seleccionados de un análisis sanguíneo obtiene un resultado probabilístico con valores posibles comprendidos entre "0" y "1", equivaliendo "0" a la probabilidad nula o 0% de presencia probabilística de CCR en el análisis sanguíneo y "1", a la probabilidad máxima o 100% de presencia de la enfermedad.

La tabla 3 muestra las combinaciones de regresión logística realizadas junto con el porcentaje de acierto probabilístico de cada una de ellas. Los pasos 5 (combinación de cinco parámetros) y 6 (combinación de seis parámetros) obtuvieron el mismo porcentaje de acierto probabilístico. Seleccionamos finalmente el paso 5 de regresión, en detrimento del paso 6, como la combinación de parámetros sanguíneos más favorable como método probabilístico predictivo de presencia de CCR en el análisis sanguíneo. Justificamos esta decisión debido a que, aunque ambos pasos de regresión obtuvieron el valor más alto en el porcentaje de acierto probabilístico entre los pasos realizados, la combinación del paso 5 resultaba más sencilla que la del paso 6, al obtener el mismo porcentaje de acierto probabilístico empleando un parámetro menos en su combinación. Dicho paso de regresión quedó constituido por la combinación de cinco parámetros: *fibrinógeno (g/dl), plaquetas (recuento, x10^9/l), neutrófilos (valor relativo, %), hemoglobina (g/dl) y eosinófilos (valor absoluto, x10^9/l).* La tabla 3 también muestra el valor del impacto predictivo probabilístico específico de cada uno de los parámetros sanguíneos en los distintos pasos de regresión para la constitución de la fórmula probabilística derivada de cada uno de dichos pasos.

La fórmula matemática derivada del paso de regresión 5 quedó constituida por la combinación de los cinco parámetros sanguíneos anteriormente referidos (*fibrinógeno, hemoglobina, valor relativo de neutrófilos y recuento de plaquetas y eosinófilos*), cada uno de ellos con un determinado factor numérico multiplicador específico junto a una constante de regresión (Fig. 1).

Seguidamente, evaluamos el comportamiento de la fórmula matemática obtenida (Fig. 1), entendida como índice de interrelación paramétrico con carácter probabilístico predictivo de presencia de CCR en el análisis sanguíneo, mediante el cálculo de su curva y área bajo la misma en el espacio ROC. El valor obtenido fue 0,85 (17) (Fig. 2).

Representamos de manera gráfica el comportamiento de la fórmula matemática probabilística predictiva de presencia de CCR en el análisis sanguíneo, tras el cálculo individual de la misma en los 532 análisis sanguíneos evaluados en el estudio (Fig. 3).

Para facilitar al lector la comprensión de la aplicabilidad clínica del empleo de la fórmula probabilística como herramienta predictiva de presencia de CCR en el análisis sanguíneo, ejemplificamos el cálculo de la misma sobre los resultados en el análisis sanguíneo de dos hipotéticos sujetos:

Tabla 3. Secuencia de pasos de regresión logística

Secuencia de regresión	*Combinación de parámetros*	*Impacto predictivo probabilístico individual*	*Constante de regresión*	*Observado*	*Pronosticado*			
					Control	*Caso*	*Correcto (%)*	*Pronosticado adecuadamente (%)*
Paso 1	Fibrinógeno	0,022	-8,291	Control	265	1	99,6	69,9
				Caso	159	107	40,2	
Paso 2	Fibrinógeno Neutrófilos (%)	0,020 0,091	-13,073	Control	265	1	99,6	73,7
				Caso	139	127	47,7	
Paso 3	Fibrinógeno Neutrófilos (%) Plaquetas	0,020 0,095 0,012	-16,162	Control	266	0	100,0	76,5
				Caso	125	141	53,0	
Paso 4	Fibrinógeno Neutrófilos (%) Plaquetas Eosinófilos	0,021 0,086 0,013 -4,828	-15,112	Control	265	1	99,6	77,8
				Caso	117	149	56,0	
Paso 5	Fibrinógeno Neutrófilos (%) Plaquetas Eosinófilos Hemoglobina	0,020 0,081 0,011 -4,616 -0,219	-11,473	Control	264	2	99,2	78,8
				Caso	111	155	58,3	
Paso 6	Fibrinógeno Neutrófilos (%) Plaquetas Eosinófilos Hemoglobina Monocitos	0,021 0,002 0,084 0,010 -0,286 -0,035	-8,213	Control	264	2	99,2	78,8
				Caso	111	155	58,3	

$$p\,(CCR) = \frac{1}{1 + e^{-[11{,}473 + (0{,}02 \times F) + (0{,}081 \times N) + (0{,}011 \times P) - (4{,}616 \times Eo) - (0{,}029 \times H)]}}$$

Fig. 1. *p* (CCR): probabilidad de presencia de CCR en el análisis sanguíneo; e = 2,78; F: fibrinógeno (g/dl); N: neutrófilos (valor relativo, %); P: plaquetas (recuento, x10^9/l); Eo: eosinófilos (recuento, x10^9/l); H: hemoglobina (g/dl).

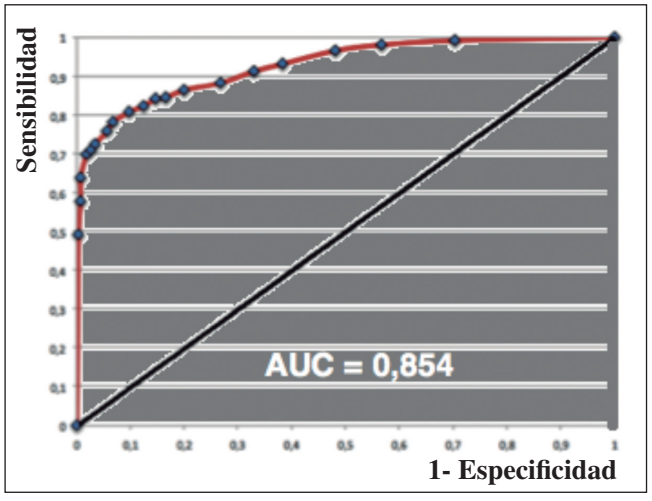

Fig. 2.

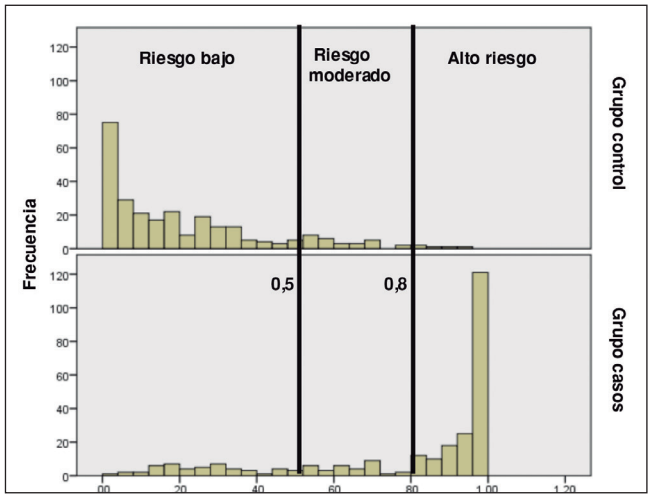

Fig. 3. Probabilidad estimada de presencia de CCR en base a resultado de AS.

- Sujeto A: *hemoglobina (7,8 g/dl), plaquetas (186.000 x10^9/l), fibrinógeno (432 g/dl), eosinófilos (0,19 x10^9/l)* y *neutrófilos, valor relativo (73,3%).*
- Sujeto B: *hemoglobina (13,9 g/dl), plaquetas (158.000 x10^9/l), fibrinógeno (365 g/dl), eosinófilos (0,34 x10^9/l)* y *neutrófilos, valor relativo (58,3%).*

Empleando la fórmula probabilística diseñada en este estudio o índice predictivo de presencia de CCR en el análisis sanguíneo (Fig. 1), el sujeto A obtendría un resultado probabilístico de presencia de CCR en su análisis sanguíneo de 0,86, mientras que el sujeto B obtendría un valor de 0,11. Dicho de otra manera, teniendo en cuenta los valores sanguíneos obtenidos en los dos hipotéticos sujetos, el sujeto A tendría una probabilidad de presentar la enfermedad del 86%, mientras que el sujeto B tendría una probabilidad considerablemente inferior (11%).

DISCUSIÓN

Motivados por líneas de investigación recientes y relativas a la evaluación del estado de inmunovigilancia o protección del organismo frente al desarrollo de neoplasias, diseñamos el estudio con la finalidad de evaluación, como método exploratorio de la inmunovigilancia a nivel sistémico frente al CCR, del análisis sanguíneo. En este sentido, la identificación de posibles índices de interacción entre parámetros sanguíneos para la evaluación del estado basal de la inmunovigilancia frente a la enfermedad presenta interés clínico debido a la posibilidad de detección de los sujetos con mayor riesgo de presencia de la enfermedad, a través de un método sencillo y accesible en la práctica clínica: el análisis sanguíneo (18). En esta misma línea de investigación, dicha circunstancia presentaría interés por su potencial aplicabilidad clínica como método de optimización en la priorización en la lista de espera para realización de colonoscopia en pacientes accedidos en dicha lista por motivos ajenos a los del programa de cribado.

Diseñamos el estudio para análisis estadístico comparativo en la distribución de diversos parámetros del análisis sanguíneo, entre dos grupos claramente diferenciados: un grupo de análisis sanguíneos pertenecientes a sujetos con CCR (grupo casos) y otro grupo con análisis de sujetos a los que se les excluyó la presencia de la enfermedad mediante colonoscopia previa (grupo control).

Tras la objetivación de diferencias estadísticamente significativas en la distribución de varios parámetros sanguíneos entre los grupos del estudio (Tabla 2), realizamos un análisis estadístico de regresión para englobar la mayor cantidad de dichos parámetros en un índice sanguíneo de inter-relación, con capacidad probabilística predictiva de presencia de CCR en el análisis sanguíneo (Fig. 1).

Actualmente, existen índices de interacción de parámetros sanguíneos con connotaciones pronósticas en el CCR tales como las NLR y PLR o el índice sistémico pronóstico de Glasgow (13-15). Por otra parte, el índice de interrelación entre parámetros sanguíneos diseñado en nuestro estudio quedaría englobado en el ámbito predictivo de la enfermedad, en concordancia con líneas de investigación que refieren la presencia de cierto carácter predictivo de CCR en el análisis sanguíneo mediante la evaluación del estado sistémico de la inmunovigilancia (10,16,19).

En nuestro estudio, los sujetos del grupo casos (intervenidos quirúrgicamente de manera electiva con diagnóstico de CCR) presentaron, en comparación con los análisis sanguíneos de los sujetos del grupo control, niveles estadísticamente superiores en parámetros habitualmente relacionados con procesos inflamatorios: recuento de plaquetas, leucocitos, neutrófilos, niveles de fibrinógeno, así como en índices pronósticos recientes que evalúan el deterioro de la inmunovigilancia a nivel sistémico, tales como las NLR y PLR. Estos resultados son consonantes con publicaciones similares en este sentido, describiendo en el análisis sanguíneo y en la interrelación de algunos de sus parámetros una posible caracterización como método exploratorio de la inmunovigilancia a nivel sistémico de un organismo frente al CCR (12-16).

El índice de interacción paramétrico sanguíneo diseñado en nuestro estudio (Fig. 1), obtenido mediante una secuencia de pasos de regresión logística multivariante (Tabla 3), quedó definido por una fórmula matemática cuyo cálculo engloba la evaluación de cinco parámetros accesibles en un análisis sanguíneo rutinario (Fig. 1): hemoglobina (g/dl), plaquetas ($x10^9$/l), fibrinógeno (g/dl), eosinófilos ($x10^9$/l) y neutrófilos, valor relativo (%). Dicho índice de interacción paramétrico sanguíneo se comportaría como método matemático probabilístico predictivo de presencia de CCR en el análisis sanguíneo, obteniendo resultados probabilísticos posibles de "0" (riesgo probabilístico de presencia de CCR nulo o del 0%) a "1" (riesgo probabilístico máximo o del 100%) en función de los valores obtenidos sobre los parámetros evaluados en un análisis sanguíneo.

Existen métodos probabilísticos sanguíneos en el cáncer de mama y líneas de investigación de determinación predictiva de riesgo de desarrollo de neoplasias a partir de análisis sanguíneos especiales de elevado coste, que evalúan la vulnerabilidad genética de componentes sanguíneos tras ser sometidos a radiación ultravioleta (23,24). Sin embargo, los autores no hemos encontrado referencias similares de caracterización y cuantificación de la presencia de un posible riesgo predictivo de presencia CCR, a través de una herramienta sencilla, económica y fácilmente accesible: el análisis sanguíneo rutinario (18).

No obstante, deseamos dejar constancia de que dicho índice de interacción o fórmula matemática no ha de ser considerado como un método alternativo a los métodos establecidos en la actualidad para detección precoz del CCR, sino más bien como un método matemático experimental, en función de los resultados obtenidos sobre los sujetos de nuestro estudio, con capacidad probabilística de detección de presencia de CCR en función de los resultados en un análisis sanguíneo, teniendo en cuenta la valoración de cinco parámetros sanguíneos en concreto: hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno, eosinófilos y valor relativo de neutrófilos.

La relación entre fenómenos inflamatorios, el deterioro del estado de la inmunovigilancia y el desarrollo de neoplasias es conocida desde la antigüedad. Sin embargo, la

consideración de la importancia de su evaluación como marcador de inmunovigilancia frente al desarrollo de neoplasias es relativamente actual (10,11,19,20).

Nuestros resultados acerca de diferencias en la distribución de parámetros analíticos sanguíneos relacionados con el adecuado funcionamiento de la inmunovigilancia frente al desarrollo de neoplasias a nivel sistémico entre los grupos del estudio, tales como el recuento de eosinófilos, basófilos y linfocitos, así como las ratios NLR y PLR (Tabla 1), son concluyentes con otras líneas de investigación que describen la posibilidad de la detección de un deterioro en el estado de inmunovigilancia a nivel sistémico evaluable mediante el análisis sanguíneo, con implicaciones clínicas de interés en la predisposición al desarrollo de neoplasias, no solo con connotaciones pronósticas sino también predictivas (16,21).

Por otra parte, somos conscientes de que la determinación de diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones de los parámetros sanguíneos hemoglobina y hematocrito entre los grupos no tienen una explicación directa con la teoría del deterioro de la inmunovigilancia en los sujetos con CCR, sino más bien debieran ser consideradas en base al condicionamiento fisiopatológico propio de la enfermedad y la pérdida hemática por sangrado digestivo (4-6).

Asumimos limitaciones en el estudio relativas a su diseño (casos y controles) y su condición de temporalidad retrospectiva, circunstancias que limitan la fuerza de su evidencia científica. No obstante, el número de sujetos incluidos en el estudio (532) y el proceso de emparejamiento por sexo y edad entre los sujetos de ambos grupos permitieron la determinación de resultados con significación estadística en la distribución sobre ciertos parámetros sanguíneos (Tabla 2), así como el diseño de un índice de interacción paramétrico sanguíneo con capacidad predictiva de riesgo probabilístico de presencia de CCR en el análisis sanguíneo (Fig. 1).

Existen múltiples publicaciones acerca de la evaluación del estado individual de la inmunovigilancia a nivel individual entre los pacientes con CCR, tanto a nivel histológico como sistémico (12-15,19,20). Dichas publicaciones muestran interés clínico de relevancia fundamentalmente desde el punto de vista pronóstico, permitiendo una mejora en la implementación en la estadificación y una consecuente optimización en la invidualización de los tratamientos, detectando a los pacientes con mayor riesgo de recidiva (19,20).

Sin embargo, las publicaciones acerca del impacto de la evaluación de la inmunovigilancia a nivel sistémico para el CCR como factor predictivo de riesgo de desarrollo de la enfermedad son escasas. Prizment y cols. (16) describen una relación inversa entre los niveles plasmáticos de eosinófilos y la incidencia de CCR, confiriendo un efecto protector de desarrollo de la enfermedad a los pacientes con recuentos de eosinófilos más elevados. La distribución de eosinófilos entre los grupos de nuestro estudio mostró resultados similares (Tabla 2). Debido a que la consideración de la eosinofilia como factor protector frente al desarrollo de neoplasias es controvertida (16,20), y con la intención de evitar posibles sesgos, los autores excluimos del estudio a pacientes con antecedentes alérgicos farmacológicos o de cualquier otra índole (21). También consideramos otros posibles factores de interferencia en la evaluación del estado basal de la inmunovigilancia sistémica en el análisis sanguíneo, como el tratamiento con fármacos inmunosupresores o quimioterápicos, antecedentes previos de otro tipo de neoplasia así como la desestimación de todos aquellos análisis sanguíneos realizados de manera no electiva o motivados por procesos agudos tales como una intervención quirúrgica urgente.

Reconocemos limitaciones en los resultados obtenidos y, en consecuencia, en la generación del índice de interacción sanguíneo probabilístico de presencia de CCR, en relación a la heterogeneidad de la distribución por estadios de los sujetos del grupo casos y a la selección de los sujetos del grupo control. En este sentido, la distinta distribución por estadios de CCR en el grupo casos podría enmascarar la relevancia clínica analítica de algunos parámetros sanguíneos, difuminándola o incluso sobredimensionarla, como pudiera ser el caso concreto del parámetro hemoglobina, alterado habitualmente en el CCR por la propia fisiopatología de la enfermedad (4-6).

La selección del momento de realización del propio análisis sanguíneo entre los sujetos del estudio también constituye una posible crítica al estudio, debido a que los análisis sanguíneos del grupo casos fueron obtenidos el día previo a la realización de la intervención quirúrgica y, por tanto, de manera posterior a la realización de la colonoscopia diagnóstica, en contrapartida a los análisis del grupo control, que se obtuvieron el día previo a la realización de la colonoscopia que descartó la presencia de la enfermedad. Somos conscientes de que dicha circunstancia pudiera ser considerada como una limitación del estudio, pues desconocemos el potencial efecto subjetivo y la posible influencia en la interacción sobre los parámetros sanguíneos y la inmunovigilancia del conocimiento de la existencia del padecimiento de la enfermedad por parte de los sujetos del grupo casos. Dicho de otro modo, los análisis sanguíneos en este grupo fueron obtenidos en sujetos que conocían la existencia de su enfermedad y tras realización de la colonoscopia en donde se les fue diagnosticada. Los análisis sanguíneos de los sujetos del grupo control fueron realizados de manera previa a la realización de la colonoscopia y los pacientes no eran por tanto conscientes de la presencia o no de la enfermedad.

Por otra parte, a pesar de que nuestros resultados y el diseño del índice de interacción sanguíneo son fácilmente reproducibles, reconocemos la consistencia que hubiera aportado al diseño del estudio la inclusión de un grupo control alternativo en el que se hubieran evaluado el comportamiento de la distribución de los parámetros sanguíneos y el comportamiento del índice de interacción o fór-

mula probabilística de presencia de CCR (Fig. 1) sobre el registro histórico individual de análisis sanguíneos realizados anteriormente. E incluso un análisis retrospectivo del comportamiento temporal del índice de interacción de diseño original de este estudio en relación a registros históricos individuales de análisis sanguíneos previos en sujetos del grupo casos.

Por otra parte, una selección de sujetos para el grupo casos realizada exclusivamente con pacientes con adenomas avanzados o CCR en estadios iniciales hubiera permitido posiblemente una mejor caracterización del comportamiento del índice probabilístico del estudio como herramienta predictiva de presencia de la enfermedad en el análisis sanguíneo. En este sentido, la inclusión de pacientes en estadios más avanzados (fundamentalmente estadio II y III, e incluso estadio IV) ha podido sobreestimar diferencias en la distribución de ciertos parámetros sanguíneos, alterando su correcto comportamiento como herramienta matemática predictiva de enfermedad.

Sin embargo, mostramos que es posible caracterizar en cierto modo y de manera matemática la presencia del carácter de CCR en el análisis sanguíneo (10-16), constituyendo una línea de investigación de interés en relación a esta enfermedad, con potencial clínico de interés en el desarrollo y mejora de programas de cribado de la enfermedad.

Evaluamos el índice de interacción sanguíneo como método de evaluación predictiva de la presencia de CCR en el análisis sanguíneo mediante el cálculo del área bajo la curva en el espacio ROC, resultando este con un valor de 0,85 (Fig. 2). En este sentido, y teniendo siempre presentes las limitaciones del estudio, los autores podemos referir en términos matemáticos, que en relación a la posible existencia de un carácter predictivo de CCR en el análisis sanguíneo (16), es posible una cierta cuantificación de dicho carácter mediante la aplicación de métodos matemáticos, subrayando la originalidad de nuestro estudio al no disponer de evidencia de publicaciones similares según las fuentes consultadas.

La consideración de obtención de un área bajo la curva en el espacio ROC superior a 0,5 nos permite afirmar, en función de los resultados del estudio, que la fórmula matemática o índice de interacción sanguíneo diseñado (Fig. 1) constituye un método de aproximación predictiva probabilística de presencia de CCR en el análisis sanguíneo superior al azar, como indicador exploratorio del estado sistémico de la inmunovigilancia frente a la enfermedad (17) (Fig. 2).

La aplicación de nuestro índice de interacción sanguíneo o fórmula predictiva de CCR sobre los resultados de un análisis sanguíneo proporciona un valor de probabilidad de presencia de CCR. Sus valores posibles quedan comprendidos entre "0" y "1", equivaliendo "0" a la probabilidad nula o 0% de presencia probabilística de CCR en el análisis sanguíneo y "1", a la probabilidad máxima o 100% de presencia de la enfermedad.

Tal y como mencionamos en el apartado de resultados, los autores realizamos el cálculo individualizado del resultado sobre la fórmula predictiva de CCR entre los 532 análisis sanguíneos que se evaluaron en el estudio (Fig. 3). Ante la consideración de una posible aplicabilidad clínica del empleo de la fórmula matemática como método de cribado probabilístico de riesgo de presencia de CCR en función de los resultados de un análisis sanguíneo, realizamos el cálculo de la sensibilidad y especificidad en función de distintos puntos de corte o resultados obtenidos en la fórmula, con la finalidad de selección del valor discriminativo más adecuado para identificación de los análisis con mayor riesgo probabilístico de enfermedad.

Retomando el objetivo principal de nuestro estudio, la evaluación y caracterización del análisis sanguíneo como método exploratorio de la inmunovigilancia sistémica frente al CCR, así como su posible aplicabilidad clínica como método para optimización de la jerarquización en la priorización en la lista de realización de colonoscopias en pacientes accedidos a la misma por motivos distintos al programa de cribado, definimos tres zonas de riesgo probabilístico para evaluación del comportamiento clínico del índice de interacción o fórmula probabilística de presencia de la enfermedad como posible método de priorización en función al resultado obtenido en el análisis sanguíneo (Fig. 3): zona de bajo riesgo (con valores probabilísticos en el análisis sanguíneo inferiores a 0,5), zona de riesgo moderado (con valores comprendidos entre 0,5 y 0,8) y zona de riesgo elevado (con valores probabilísticos superiores a 0,8). La selección del valor crítico de discriminación para aquellos análisis con valores iguales o superiores a 0,80 dotaría a la fórmula probabilística como método de cribado de CCR en el análisis sanguíneo de unos valores de sensibilidad del 93% y especificidad del 61%. Por otra parte, la selección del punto de corte de 0,5 obtendría valores de sensibilidad y especificidad del 82% y 88% respectivamente (Tabla 3).

Somos conscientes de que la selección del punto o puntos de corte óptimos sobre el valor del índice de interacción sanguíneo o fórmula probabilística debiera determinarse tras una adecuada evaluación coste-sanitaria y del impacto clínico-asistencial de la consideración del perfil sensibilidad/especificidad más conveniente, asumiendo, en cualquier caso, que la selección de valores próximos a 1 supondría una mayor sensibilidad con menor especificidad, mientras que la selección de valores próximos a 0 produciría el efecto contrario.

Consideramos de gran interés la realización de estudios que evalúen la distribución de los parámetros analíticos sanguíneos en las neoplasias más incidentes, así como el diseño de nuevos índices de interacción entre parámetros sanguíneos además de los ya conocidos (NLR, PLR o el índice sistémico pronóstico de Glasgow [13-15]) y el diseño de parámetros de interacción que vayan más allá de la simple evaluación del análisis sanguíneo en un momento concreto y aporten información acerca de tendencias de

evolución temporal. Estas líneas de investigación permitirán la implementación de la información clínica susceptible de ser obtenida mediante un análisis sanguíneo, mejorando el entendimiento de la compleja interacción entre los parámetros sanguíneos, los estados inflamatorios y la propia inmunovigilancia a nivel sistémico.

El índice de interacción sanguíneo de predicción probabilística de CCR de nuestro estudio (Fig. 1) sería un ejemplo en este sentido. Los autores consideran dicho índice como una herramienta prototipo de interacción entre parámetros sanguíneos, con capacidad de perspectiva exploratoria de la inmunovigilancia sistémica frente al CCR desde el punto de vista matemático, tras la evaluación de su comportamiento predictivo probabilístico de presencia de CCR en una muestra de 532 análisis sanguíneos.

En conclusión, nuestros resultados son concordantes con líneas de investigación sobre la importancia de la evaluación de la inmunovigilancia sistémica frente al desarrollo de neoplasias (10,12-16,20). Permitieron la confección de un índice de interacción multiparamétrico sanguíneo con capacidad probabilística predictiva de presencia de enfermedad (Fig. 1), con potencial aplicabilidad clínica en el empleo del análisis sanguíneo, como método de optimización en la priorización de realización de colonoscopia en pacientes accedidos en lista por motivos ajenos al programa de cribado.

Somos conscientes de la limitación de la aplicabilidad de los resultados y de que no podemos afirmar que dicho índice de interacción sanguíneo sea entendido como un método con capacidad de cribado alternativo a los empleados en el programa de cribado. No obstante, y en relación a otras publicaciones que describen la importancia de la evaluación de la inmunovigilancia a nivel sistémico mediante el diseño de índices de interacción entre determinados parámetros sanguíneos (13-16), alentamos al desarrollo de estudios similares con mayor número de sujetos, parámetros evaluados y de carácter multicéntrico, con la finalidad de desarrollar y determinar nuevos índices de interacción sanguínea en el CCR. Estos, junto con otros de aplicabilidad clínica corroborada tales como las ratios entre neutrófilos-linfocitos (NLR) y plaquetas-linfocitos (PLR) o el sistema de gradación inflamatoria sistémica de Glasgow (13-15), aportarían una mayor utilidad clínica a la información aportada por el análisis sanguíneo. En este sentido, nuevos índices de interacción sanguínea podrían ser considerados, además de como herramientas pronósticas de la enfermedad, como elemento de utilidad clínica predictiva en la implementación junto a las otras herramientas actualmente empleadas en el cribado del CCR.

Defendemos la importancia de la evaluación de inmunovigilancia a nivel sistémico mediante el análisis sanguíneo, y alentamos el desarrollo de estudios encaminados a la identificación de índices de interacción entre parámetros sanguíneos similares al obtenido en el nuestro (Fig. 1) como posibles métodos para clarificar y evaluar adecuadamente el impacto de la evaluación de la inmunovigilancia a nivel sistémico frente a neoplasias que, además, presentarían potencial utilidad clínica en la implementación de programas de detección precoz de neoplásicas, tales como el CCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5. DOI: 10.3322/caac.21254
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Accedido el 30 de septiembre de 2015. Disponible en: http://www.seom.org
3. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. Science 2013;339:1546. DOI: 10.1126/science.1235122
4. Red de programas de cribado de cáncer. Guía de control de calidad en cribado y diagnóstico de cáncer colorrectal. Disponible en: http://www.programascancerdemama.org/index.php/guia-europea-colon. Accedido el 11 de octubre de 2015.
5. Minozzi S, Armaroli P, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations. Endoscopy 2012;44(Supl. 3):SE9-14. DOI: 10.1055/s-0032-1309781
6. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. JAMA 2016;315(23):2564-75. DOI: 10.1001/jama.2016.5989
7. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17(6):1471-4. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4
8. Marcos Prieto HM, Velasco-Guardado A, Álvarez Delgado A, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in the province of Salamanca. Comparison of two periods: 2004-2006 and 2010-2012. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(7):417-20. DOI: 10.17235/reed.2016.3981/2015
9. López-Torres Hidalgo J, Rabanales Sotos J, Simarro Herráez MJ, et al. Effectiveness of three interventions to improve participation in colorectal cancer screening. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(6):315-22. DOI: 10.17235/reed.2016.4048/2015
10. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature 2008;454:436. DOI: 10.1038/nature07205
11. Park JH, Richards CH, McMillan DC, et al. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25:644. DOI: 10.1093/annonc/mdt593
12. Kozak MM, Von Eyben R, Pai JS, et al. The prognostic significance of pretreatment hematologic parameters in patients undergoing resection for colorectal cancer. Am J Clin Oncol 2015;3:11.
13. Ozdemir Y, Akin M, Sucullu I, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:2647. DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.6.2647
14. Arnoud J, Templeton J, Olga A, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:7.
15. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat Rev 2013;39:534. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.08.003
16. Prizment A, Anderson K, Visvanathan K, et al. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: Atherosclerosis risk in communities study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:1861. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0360
17. Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: Communicating the performance of diagnostic tests. Clin Biochem Rev 2008;29:83.
18. Universidad de León. Tarifas: Analíticas de sangre y orina. Accedido el 11 de diciembre de 2016. Disponible en: http://servicios.unileon.es/lti-ir/lti/tarifas/personal0801

19. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the "Immunoscore" in the classification of malignant tumours. J Pathol 2014;232:199. DOI: 10.1002/path.4287
20. Laird B, Kaasa S, McMillan D, et al. Prognostic factors in patients with advanced cancer: A comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. Clin Cancer Res 2013;19:5456. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1066
21. Valdivia J. Mast cells and basophils: Its new functions in immunity. Dermatol Peru 2012;23:2.
22. Engkilde K, Thyssen J, Menne T, et al. Association between cancer and contact allergy: A linkage study. BMJ Open 2011;10:1136. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000084
23. Gómez F. Evaluación cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. Rev Med Clin Condes 2006;17:149.
24. Anderson D, Najafzadeh M, Gopalan R, et al. Sensitivity and specificity of the empirical lymphocyte genome sensitivity (LGS) assay: Implications for improving cancer diagnostics. FASEB J 2014;28:4563. DOI: 10.1096/fj.14-254748