

# Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos

A. Martín Suárez<sup>a</sup>, L. Alonso Díaz<sup>a</sup>, I. Ordiz Álvarez<sup>a</sup>, J. Vázquez<sup>b</sup> y F. Vizoso Piñeiro<sup>c</sup>

## Introducción

Los marcadores tumorales (MT) fueron originariamente definidos como sustancias que pueden ser medidas cuantitativamente, por métodos inmunohistoquímicos o bioquímicos, en tejidos y fluidos biológicos para identificar la presencia de un cáncer y, posiblemente, el órgano donde reside. Pero, además, se ha demostrado su utilidad para establecer la extensión tumoral antes del tratamiento, para monitorizar la respuesta a éste y para predecir el pronóstico de la enfermedad. Existe una amplia variedad de sustancias que pueden ser clasificadas como MT, incluyendo antígenos asociados a tumores, enzimas, proteínas específicas y metabolitos. Probablemente la primera referencia histórica a un marcador es de hace más de 150 años, cuando Bence-Jones, tras acidificar la orina de un paciente afectado de lo que antes se denominaba *mollitis osseum* (osteomalacia), observó en ese fluido biológico un precipitado de pesado<sup>1</sup>. Más de 100 años después se supo que esas «proteínas de Bence-Jones» corresponden a cadenas ligeras monoclonales de inmunoglobulinas, cuyas concentraciones se incrementan en los pacientes con mieloma múltiple. Sin embargo, a pesar de esa lejana referencia, la historia de los MT arranca todavía desde hace relativamente poco tiempo. Así, basta recordar

las fechas de descubrimiento de sustancias que, más tarde, se utilizaron como MT, caso de la gonadotropina coriónica (hCG)<sup>2</sup> en 1927, la hormona adrenocorticotropa<sup>3</sup> en 1928, la fosfatasa ácida<sup>4</sup> en 1938, la alfafetoproteína (AFP)<sup>5</sup> en 1963 o el antígeno carcinoembrionario (CEA)<sup>6</sup> en 1965. Sin embargo, el despegue definitivo de la utilización clínica de los MT arranca de dos hechos trascendentales: el desarrollo de los análisis modernos de ligando en 1960 y de los principios para la producción de anticuerpos monoclonales<sup>7</sup>, lo que ha posibilitado la determinación universal y estandarizada de esas sustancias. Además, el desarrollo de nuevas tecnologías innovadoras ha permitido identificar nuevos antígenos asociados a tumores cada vez más específicos. En la tabla 1 se recogen los MT séricos más utilizados en la clínica actualmente, sus propiedades bioquímicas y sus aplicaciones clínicas. Como se puede observar en dicha tabla, esas sustancias son, en su mayoría, glucoproteínas o glucolípidos, que cuando tienen un elevado peso molecular se denominan «mucinas».

En cuanto a sus aplicaciones clínicas, podemos decir, en términos generales, que los MT, considerados de forma aislada, no constituyen una herramienta para el diagnóstico primario de un tumor. No obstante, pueden contribuir al diagnóstico para grupos seleccionados de pacientes, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en la población y de la especificidad y sensibilidad del marcador. Además, los MT pueden tener valor para establecer la extensión de la enfermedad, monitorizar la respuesta al tratamiento, monitorizar la propia enfermedad y predecir, en muchos casos, el pronóstico del proceso tumoral.

El objetivo del presente estudio es revisar la utilidad clínica de los MT séricos más relevantes en los tumores malignos más importantes desde el punto de vista epidemiológico en nuestro ámbito clínico.

## LECTURA RÁPIDA

Los marcadores tumorales (MT) son útiles para establecer la extensión tumoral antes del tratamiento, para monitorizar la respuesta a éste y para predecir el pronóstico de la enfermedad.

El desarrollo de nuevas tecnologías innovadoras ha permitido identificar nuevos antígenos asociados a tumores cada vez más específicos.

Esas sustancias son, en su mayoría, glucoproteínas o glucolípidos, que cuando tienen un elevado peso molecular se denominan «mucinas».

Los MT séricos más utilizados en cáncer de mama son el CEA, antígeno hidrato de carbono 15.3 (CA-15.3) y el antígeno polipeptídico tisular (TPS).

<sup>a</sup>Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital de Jove. Gijón. Asturias. España.

<sup>b</sup>Servicio de Ginecología. Hospital de Jove. Gijón. Asturias. España.

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital de Jove. Gijón. Asturias. España.

Correspondencia:  
Dr. Francisco Vizoso Piñeiro.  
Servicio de Cirugía General. Hospital de Jove.  
Avda. Eduardo Castro, s/n.  
33290 Gijón (Asturias). España.

Manuscrito recibido el 9 de septiembre de 2002.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 9 de septiembre de 2002.

**Palabras clave:** Marcadores tumorales. Cáncer. Pronóstico.

LECTURA RÁPIDA

No obstante, los datos disponibles en la actualidad resultan insuficientes para justificar el uso sistemático de esos marcadores en el cáncer de mama. Esto es debido a que dichos marcadores no son específicos de ese tumor.

El más utilizado en la actualidad es el CA-15.3, que parece mostrar mayor sensibilidad que el CEA. Existen datos que apoyan la utilidad del CEA y CA-15.3 para la detección temprana de metástasis en pacientes en seguimiento clínico tras ser tratados por cáncer de mama primario.

También se ha señalado la utilidad del CEA y CA-15.3 en la monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de mama metastásico.

Se ha descrito el valor pronóstico de los valores séricos preoperatorios de ambos marcadores para predecir un pronóstico desfavorable de las pacientes, y en especial del CA-15.3.

**TABLA 1** Propiedades bioquímicas y aplicaciones clínicas de los principales marcadores tumorales séricos

Sigla	Nombre	Propiedades bioquímicas	Localización	Principales aplicaciones clínicas
AFP	$\alpha$ -1-fetoproteína	Glucoproteína, 70 kDa, 4% hidrato de carbono	Tumores de células germinales testiculares y de ovario Carcinoma hepatocelular	Diagnóstico, monitorización, pronóstico Diagnóstico, monitorización
CA-125	Antígeno hidrato de carbono 125	Mucina, > 200 kDa	Carcinoma de ovario	Monitorización, pronóstico tras la quimioterapia
CA-15.3	Antígeno hidrato de carbono 15.3	Mucina, > 250 kDa	Carcinoma de mama	Monitorización
CA-19.9	Antígeno hidrato de carbono 19.9	Glucolípidos, > 1.000 kDa	Carcinoma de páncreas	Monitorización
CEA	Antígeno carcinoembrionario	Glucoproteína, 45-60% hidratos de carbono, 180 kDa	Adenocarcinoma gastrointestinal, de mama y otros	Monitorización
HCG	Gonadotropina coriónica humana	Glucoproteína, $\alpha$ y $\beta$ subunidad, 37 kDa	Tumores de células germinales testiculares no seminomatosos, coriocarcinoma, mola hidatídica, seminoma	Diagnóstico, monitorización, pronóstico
PSA	Antígeno prostático específico	Glucoproteína serinproteasa, 36 kDa	Carcinoma de próstata	Cribado, diagnóstico, monitorización
SCC	Antígeno de carcinoma de células escamosas	Glucoproteína subfracción del antígeno tumoral T4, 48 kD	Carcinoma de células escamosas de cabeza, cuello y cérvix	Monitorización
TPA	Antígeno polipeptídico tisular	Fragmentos citoqueratínicos 8, 18, 19, 22 kDa	Carcinoma de pulmón	Monitorización
TPS	Antígeno polipeptídico tisular específico	Fragmentos citoqueratínicos 18, 22 kDa	Metástasis de carcinoma de mama	Monitorización

**Cáncer de mama**

El cáncer de mama es el principal cáncer en la mujer y una de las más importantes causas de muerte en ellas. Su incidencia se incrementa con la edad. Se estima que en España una de cada 20 mujeres tendrá un cáncer de mama antes de cumplir los 75 años. Un aspecto también importante de esta neoplasia es el de la relativamente constante mortalidad que ocasiona, a pesar del incremento de los diagnósticos tempranos, gracias al buen uso muy extendido de las mamografías y a los progresos en su tratamiento. Así, podemos considerar que, de forma global, un 30% de todas las pacientes con cáncer de mama presenta recurrencia tumoral en los 10 años siguientes al diagnóstico; mientras que las pacientes con metástasis a distancia son, hoy por hoy, incurables.

Los MT séricos más utilizados en esta neoplasia son el CEA, antígeno hidrato de

carbono 15.3 (CA-15.3) y el antígeno polipeptídico tisular (TPS). No obstante, los datos disponibles en la actualidad resultan insuficientes para justificar el uso sistemático de esos marcadores en el cáncer de mama<sup>8</sup>. Esto es debido a que dichos marcadores no son específicos de ese tumor. El más utilizado en la actualidad es el CA-15.3, que parece mostrar mayor sensibilidad que el CEA. Se estima que la positividad de los títulos séricos para este marcador en el cáncer de mama (> 40 U/ml) se sitúa en torno al 30% y se incrementa a medida que aumenta el estadio tumoral<sup>9</sup>. No obstante, se ha descrito la existencia de un comportamiento peculiar del CA-15.3 durante el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama, y que se ha denominado *spike*. Este fenómeno, sin causa aún aparentemente conocida, se define como un incremento de las concentraciones séricas del marcador superior al

25% de la concentración anterior, seguido por un descenso hasta valores inferiores a los de la primera determinación<sup>9</sup>. Asimismo, en mujeres con enfermedad quística mamaria se ha observado una relación entre los títulos séricos del marcador y los de estrógenos o prolactina, lo que apunta a un posible mecanismo hormonal en la elevación transitoria del CA-15.3 de origen no tumoral en algunos posibles casos<sup>10,11</sup>.

Por otra parte, existen datos que apoyan la utilidad del CEA y CA-15.3 para la detección temprana de metástasis en pacientes en seguimiento clínico tras ser tratados por cáncer de mama primario<sup>12-15</sup>. Si bien no existe total acuerdo sobre este aspecto<sup>16,17</sup>, se ha descrito que la elevación del marcador es el primer signo de recurrencia en el 70% de los pacientes que presentan recurrencia tumoral<sup>14</sup>.

También se ha señalado la utilidad del CEA y CA-15.3 en la monitorización de la respuesta al tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de mama metastásico<sup>18-20</sup>. Además, se ha descrito el valor pronóstico de los valores séricos preoperatorios de ambos marcadores para predecir un pronóstico desfavorable de las pacientes<sup>21</sup>, y en especial del CA-15.3, que parece tener ese valor pronóstico incluso en pacientes con un estadio temprano de la enfermedad<sup>22-24</sup>. Se ha planteado que una posible causa de la asociación entre las concentraciones séricas preoperatorias del CA-15.3 y el peor pronóstico de la enfermedad puede ser tal que las concentraciones elevadas del MT en el momento de la presentación de la enfermedad podrían estar indicando la presencia de micrometástasis, que no serían detectables por los medios diagnósticos habituales<sup>25</sup>. Otra posible explicación es que el CA-15.3, también conocido como MUC-1, es una gran glucoproteína transmembrana celular, frecuentemente sobreexpresada y aberrantemente glucosilada en el cáncer, que puede estar involucrada en la capacidad metastásica de los tumores mediante un decremento de la adhesividad de las células cancerosas<sup>26-28</sup>. Una tercera posible explicación podría ser que los títulos elevados de CA-15.3 producidos por el tumor primario deprimen el sistema inmunitario del individuo, lo que aceleraría el proceso metastásico. Así, se ha demostrado que la pre-

sencia de MUC-1 enmascara a las células cancerosas del ataque citotóxico de los linfocitos T<sup>26,27</sup>.

Gracias al desarrollo de la técnica del hibridoma se ha logrado generar, con posterioridad al CA-15.3, muchos antígenos monoclonales que también detectan productos MUC-1 circulantes, como el CA-27-29, CA-549, antígeno sérico mamario (MSA), mucina del cáncer de mama (BCM) o el antígeno tipo mucina asociado al cáncer de mama (MCA). Esos anticuerpos parecen detectar diferentes epítomos de la misma molécula de elevado peso molecular, y no se ha demostrado que muestren una mayor utilidad clínica que la obtenida con el CA-15.3<sup>18,29,30</sup>.

Por último, más recientemente se han investigado en el cáncer de mama los títulos séricos de determinados marcadores de la biología molecular del cáncer mamario, tales como el producto del gen *c-erbB-2/c-neu/HER2* y moléculas relacionadas con la angiogénesis, adhesión celular, invasión y metástasis. Sin embargo, su valor clínico como MT séricos todavía no ha sido definido.

### Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el tumor maligno más prevalente en el mundo occidental –se presenta en aproximadamente el 30% de los varones con edad superior a los 50 años–, sólo superado por el cáncer de pulmón en cuanto a la mortalidad ocasionada por cáncer. Además, considerando el incremento progresivo de la edad de la población en Occidente, está claro que es de esperar un incremento dramático en la incidencia de este tumor durante la presente década. Es por ello que resulta de extraordinaria importancia disponer de un marcador tumoral que ayude al diagnóstico temprano de la enfermedad. Afortunadamente disponemos para este propósito del antígeno prostático específico (PSA), si bien no es tan específico de la próstata, pues recientemente se ha demostrado su presencia en las glándulas periuretrales y perianales, en la glándula mamaria normal, en el fluido de los quistes mamaros, en el líquido amniótico y en el tejido endometrial, así como en un porcentaje de carcinomas de mama, parótida, pulmón, ovario, hígado, glándulas adrenales, riñón y co-

#### LECTURA RÁPIDA



##### Cáncer de próstata

Es por ello que resulta de extraordinaria importancia disponer de un marcador tumoral que ayude al diagnóstico temprano del cáncer de próstata. Afortunadamente disponemos para este propósito del antígeno prostático específico (PSA), si bien no es tan específico de la próstata.



Se ha establecido que con unos títulos séricos de PSA total de menos de 2,0 µg/l la probabilidad de presentar cáncer de próstata es menor del 1,5%; entre 2,0 y 4,0 µg/l es de aproximadamente el 15%; en valores de 4,0 a 10 µg/l se sitúa en torno al 25%, y por encima de los 10 µg/l la probabilidad es superior al 50%.



Una relación PSA libre/PSA total inferior a 0,19 tiene una sensibilidad para el cáncer de próstata del 90%.



El concepto denominado como *PSA velocity* se refiere a un incremento de la especificidad del marcador derivada del comportamiento evolutivo de sus títulos séricos. Así, se ha señalado que un incremento de 0,75 µg/l/año puede considerarse muy indicativo de la presencia de carcinoma.

## ▶▶ LECTURA RÁPIDA



El término *PSA density*, que alude a la relación entre las concentraciones séricas de PSA y el volumen de la glándula prostática.



El PSA permite evaluar la efectividad del tratamiento radical de la neoplasia, bien quirúrgico, bien radioterápico.

**Carcinomas gastrointestinales**

El MT por excelencia en el cáncer colorrectal es el CEA. Sin embargo, tiene un valor limitado para el diagnóstico inicial de la enfermedad.



En la actualidad se considera que la mayor utilidad clínica del CEA reside en el seguimiento del curso clínico de la enfermedad de cara a la predicción de recurrencia tumoral, principalmente la hepática y la retroperitoneal.



Los títulos séricos preoperatorios del marcador resultan indicativos de la extensión de la enfermedad cuando se establece el diagnóstico inicial.



lon<sup>31</sup>. El PSA es una serinaproteasa presente en concentraciones elevadas en el espermatozoide, involucrada en la liquefacción del semen y producida por las células epitelioideas de la glándula prostática. Esta glucoproteína representa en la actualidad el marcador biológico más sensitivo del cáncer de próstata. Así, se ha descrito que la probabilidad de tener cáncer de próstata se eleva progresivamente a medida que son mayores las concentraciones séricas de PSA total. De tal forma que se ha establecido que con unos títulos séricos de PSA total de menos de 2,0 µg/l la probabilidad de presentar cáncer de próstata es menor del 1,5%; entre 2,0 y 4,0 µg/l es de aproximadamente el 15%; en valores de 4,0 a 10 µg/l se sitúa en torno al 25%, y por encima de los 10 µg/l la probabilidad es superior al 50%<sup>32</sup>. En general se considera que, dependiendo también de otra información diagnóstica, un paciente con un PSA sérico superior a 4,0 µg/l debe requerir futura investigación, incluso puede que biopsia prostática, ya que el 80% de todos los carcinomas todavía confinados en la próstata están relacionados con esas concentraciones séricas del antígeno. Además, existen otros aspectos relacionados con la dosificación sérica del PSA que pueden permitir afinar más la sospecha diagnóstica del cáncer prostático, como son la relación PSA libre/PSA total y los denominados *PSA velocity* y *PSA density*.

Del total de PSA detectable en suero (inmunorreactivo), cerca del 15% está presente como PSA libre, mientras que el restante PSA está unido a  $\alpha_1$ -antiquimotripsina. Se ha señalado que el valor de la relación PSA libre/PSA total tiene una gran importancia de cara a evaluar a esos pacientes con PSA sérico total *borderline* sospechosos de estar afectados de la neoplasia. En ese sentido, se ha descrito que una relación PSA libre/PSA total inferior a 0,19 tiene una sensibilidad para el cáncer de próstata del 90%<sup>33</sup>. El concepto denominado como *PSA velocity* se refiere a un incremento de la especificidad del marcador derivada del comportamiento evolutivo de sus títulos séricos. Así, se ha señalado que un incremento de 0,75 µg/l/año puede considerarse muy indicativo de la presencia de carcinoma<sup>34</sup>. Asimismo se ha propuesto el tér-

mino *PSA density*, que alude a la relación entre las concentraciones séricas de PSA y el volumen de la glándula prostática (evaluado mediante ultrasonografía transrectal), considerando que la contribución del tejido de la hipertrofia prostática benigna a la concentración sérica de PSA es 10 veces menor que la ocasionada por la misma cantidad de carcinoma prostático<sup>35</sup>.

Otro aspecto también relevante de la determinación sérica del PSA en el cáncer prostático es que permite evaluar la efectividad del tratamiento radical de la neoplasia, bien quirúrgico, bien radioterápico. Así, la concentración sérica de PSA debe descender por debajo del límite inferior de la detección del marcador establecido para los métodos de su dosificación (< 0,04 µg/l), de dos a tres días tras la prostatectomía radical y un poco más tarde en el caso de la radioterapia<sup>36</sup>. De no ser así, puede sospecharse la existencia de enfermedad residual.

**Carcinomas gastrointestinales**

En el aparato digestivo ocurre una amplia variabilidad de carcinomas. La incidencia de los distintos tumores varía extraordinariamente en función del área geográfica del mundo, como consecuencia de la influencia de diversos factores medioambientales, étnicos o genéticos. Los carcinomas digestivos más importantes en función de la incidencia y mortalidad que generan son el colorrectal, gástrico, pancreático, esofágico y hepático.

*Carcinoma colorrectal*

El cáncer colorrectal es una neoplasia muy frecuente en nuestro medio. Se estima que afecta aproximadamente a uno de cada 20 individuos y en especial a la población anciana.

El MT por excelencia en el cáncer colorrectal es el CEA, que representa el primer MT identificado para el cáncer colorrectal<sup>37</sup>. Se trata de una glucoproteína de adhesión celular producida, en cantidades variables, por más del 90% de los carcinomas colorrectales primarios<sup>38</sup>. Sin embargo, tiene un valor limitado para el diagnóstico inicial de la enfermedad, ya que muestra una baja sensibilidad para detectar los estadios iniciales de la enfermedad.

Además, posee una pobre especificidad debido a que se pueden encontrar valores positivos de sus concentraciones séricas (> 5 µg/l) en muchas enfermedades benignas (del hígado, intestino, pulmón, riñones, etc.) y también en la mayoría de los carcinomas avanzados de diverso origen<sup>39-42</sup>. En la actualidad se considera que la mayor utilidad clínica del CEA reside en el seguimiento del curso clínico de la enfermedad de cara a la predicción de recurrencia tumoral, principalmente la hepática y la retroperitoneal. Para ello, se recomienda la monitorización de las concentraciones séricas del CEA tras el tratamiento quirúrgico de la neoplasia cada dos o tres meses durante dos años o más<sup>41-43</sup>.

Otras dos posibles aplicaciones clínicas del CEA en el cáncer colorrectal son la evaluación de la extensión de la enfermedad previa a la cirugía y la de su pronóstico. En relación con lo primero, existe acuerdo general en que los títulos séricos preoperatorios del marcador resultan indicativos de la extensión de la enfermedad cuando se establece el diagnóstico inicial<sup>43,44</sup>, pues las concentraciones séricas del CEA están significativamente más elevadas en los pacientes con estadio tumoral más avanzado. Sin embargo, existen datos conflictivos acerca del valor pronóstico de los valores séricos preoperatorios del marcador como factor pronóstico independiente. En general, todos los estudios que abordan este aspecto describen que las concentraciones séricas preoperatorias elevadas del CEA están asociadas con un pronóstico desfavorable de los pacientes<sup>45,46</sup>. Con todo, esos valores de CEA no alcanzan significación en el análisis multivariante como factor pronóstico independiente una vez conocido el estadio tumoral tras la cirugía<sup>47-50</sup>. No obstante, es indudable que los valores séricos preoperatorios del CEA ofrecen una información orientativa sobre la extensión de la enfermedad, al desconocer preoperatoriamente, en muchos casos, el estadio tumoral de la enfermedad. Por tanto, esos valores preoperatorios del CEA, probablemente en combinación con otros factores, pueden ayudar a identificar a pacientes potencialmente candidatos a futuras terapias neoadyuvantes, o bien a tratamientos quirúrgicos más conservadores,

como resecciones endoscópicas transanales<sup>51,52</sup>. Además, nosotros recientemente comprobamos que, al analizar el valor pronóstico del CEA por estadios, los valores séricos preoperatorios del marcador estuvieron asociados de forma independiente a una menor supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con tumores en estadio C<sup>50</sup>. Y es que el CEA es algo más que un indicador clínico, está implicado en una serie de facetas biológicas que facilitan la expresividad tumoral. Así, se sabe que el CEA puede favorecer la adhesión de las células tumorales circulantes a las células de Kupffer en los sinusoides hepáticos, lo que contribuye al desarrollo de metástasis; amén de otros mecanismos con que el CEA contribuye a la tumorigenicidad merced a la inhibición de la diferenciación celular, disminución de la inmunidad y relación y cooperación con ciertos oncogenes (ras, mos, v-myc y bcl-2)<sup>53</sup>.

Otros MT más recientemente evaluados en el cáncer colorrectal son, entre otros, el CA-19.9, CA-195, CA-242, TAG-72, TPA y TPS<sup>54-56</sup>. Sin embargo, todavía no se ha demostrado que alguno de estos nuevos MT aporte una mayor utilidad clínica que el CEA.

#### *Cáncer gástrico*

El cáncer gástrico representa una de las neoplasias malignas más frecuentes del mundo, a pesar de un decremento en su prevalencia en muchos países occidentales. Además, todavía representa actualmente una de las principales causas de muerte. Los pacientes con cáncer gástrico pueden presentar elevaciones séricas de los siguientes MT: CEA, TAG-72, CA-19.9, CA-50, CA-195, CA-242, CA-125, AFP, hCG y CIFRA-21.1. Sin embargo, ninguno de ellos parece tener valor para el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados de la enfermedad<sup>57</sup>. Quizá la TAG-72 y el CA-50 son los que parecen mostrar mayor sensibilidad<sup>58-60</sup>. Asimismo, se ha señalado que los títulos séricos preoperatorios elevados de TAG-72, una glucoproteína asociada a tumor de elevado peso molecular, representan un factor pronóstico independiente para predecir la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico<sup>59</sup>.

#### ▶▶ LECTURA RÁPIDA

▼ Existen datos conflictivos acerca del valor pronóstico de los valores séricos preoperatorios del marcador como factor pronóstico independiente.

▼ Los pacientes con cáncer gástrico pueden presentar elevaciones séricas de los siguientes MT: CEA, TAG-72, CA-19.9, CA-50, CA-195, CA-242, CA-125, AFP, hCG y CIFRA-21.1. Sin embargo, ninguno de ellos parece tener valor para el cribado, diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados de la enfermedad.

▼ Los MT pueden tener cierta relevancia de cara al diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas.

▼ El CA-19.9 es probablemente el marcador tumoral más importante en la actualidad para el cáncer de páncreas, sus concentraciones séricas se incrementan significativamente en el 70-80% de los pacientes con cáncer de páncreas, si bien esto también ocurre en el 10-20% de aquellos con procesos benignos del páncreas. ▶

## ▶▶ LECTURA RÁPIDA



En los pacientes afectados de cáncer de esófago se han descrito positividad para el SCC, CÍFRA-21 (fragmentos de la citoqueratina 19), TPA, TPS, CA-19.9 y CA-195. Sin embargo, de momento no se ha demostrado ninguna utilidad práctica de esos MT en estos tumores.



En los países occidentales se recomienda la determinación de los valores séricos de AFP para el cribado del hepatocarcinoma en pacientes seropositivos para la hepatitis B y en los afectados de hepatitis crónica activa o cirrosis hepática, cada tres meses y combinado con la práctica de ultrasonografía hepática cada 4 o 6 meses.



El diagnóstico diferencial entre el hepatocarcinoma y la cirrosis hepática o la hepatitis es dificultoso a causa de que en estos procesos benignos también se detectan valores elevados de AFP.



### *Cáncer de páncreas*

El cáncer de páncreas es una enfermedad devastadora caracterizada por una supervivencia de los pacientes extremadamente baja, tanto que los índices de incidencia y mortalidad son generalmente muy similares en esta neoplasia. Además, en los países occidentales se está observando un incremento de su incidencia, a pesar de lo cual las opciones terapéuticas son muy limitadas. Debido a esto último, la contribución de los MT para el seguimiento de los pacientes afectados de este tumor resulta de valor muy limitado.

Sin embargo, los MT pueden tener cierta relevancia de cara al diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas, dado que esta entidad puede presentar síntomas o signos similares a los de procesos benignos de la glándula pancreática. A este respecto se ha descrito que la consideración conjunta de las concentraciones séricas del CA-19.9 y CA-125 (un marcador para el carcinoma de ovario) muestra una sensibilidad del 97% para la enfermedad maligna, mientras que en la pancreatitis crónica ambos marcadores tan sólo aparecen incrementados en un 4% de los casos<sup>35</sup>.

El CA-19.9 es probablemente el marcador tumoral más importante en la actualidad para el cáncer de páncreas. Se trata de un glucolípido relacionado con el grupo sanguíneo del antígeno Lewis, y sus concentraciones séricas se incrementan significativamente en el 70-80% de los pacientes con cáncer de páncreas, si bien esto también ocurre en el 10-20% de aquellos con procesos benignos del páncreas. El CA-50, el CA-242 y el CA-195 son MT definidos por anticuerpos monoclonales que reconocen epítomos antigénicos similares al CA-19.9 y cuyos títulos séricos también aparecen elevados en un porcentaje importante de pacientes con cánceres pancreáticos<sup>61-63</sup>. Además, recientemente se ha señalado que el uso combinado del CA-195 y CEA puede contribuir asimismo de forma importante al diagnóstico diferencial entre el cáncer pancreático y los procesos benignos de la glándula<sup>63</sup>.

### *Cáncer de esófago*

La incidencia de este tumor es más elevada en Asia (50-100 por 100.000 habitantes) que en Europa (2-3 por 100.000).

Histológicamente, el cáncer esofágico puede dividirse en dos tipos: carcinoma de células escamosas (> 90%) y adenocarcinomas (< 10%). En los pacientes afectados de estas neoplasias se han descrito positividad para el SCC, CÍFRA-21 (fragmentos de la citoqueratina 19), TPA, TPS, CA-19.9 y CA-195<sup>35,55,57</sup>. Sin embargo, de momento no se ha demostrado ninguna utilidad práctica de esos MT en estos tumores.

### *Hepatocarcinoma*

El carcinoma hepatocelular es uno de los carcinomas más frecuentes en el mundo, estimándose que cada año se diagnostican más de 250.000 casos. La enfermedad es especialmente frecuente en los países del sudeste de Asia, donde se estima que ocasiona 150 fallecimientos por 100.000 habitantes y año. Así, no es de extrañar que en esos países se utilice la AFP para el cribado debido a la elevada incidencia de la enfermedad. En Europa, se calcula que ocasiona al año aproximadamente una tasa de 5 fallecimientos por 100.000 habitantes. No obstante, a pesar de esa incidencia global más baja, en los países occidentales se recomienda la determinación de los valores séricos de AFP para el cribado del hepatocarcinoma en pacientes seropositivos para la hepatitis B y en los afectados de hepatitis crónica activa o cirrosis hepática, cada tres meses y combinado con la práctica de ultrasonografía hepática cada 4 o 6 meses<sup>64</sup>. También se recomienda el cribado mediante la dosificación sérica de AFP, aunque no con tan corta periodicidad, en los individuos portadores del virus de la hepatitis B sin enfermedad hepática activa, o en aquellos con infección por el virus C, ya que el riesgo relativo de hepatocarcinoma es 100 veces superior en esos individuos en comparación con los no infectados<sup>65</sup>. Aun así, el diagnóstico diferencial entre el hepatocarcinoma y la cirrosis hepática o la hepatitis es dificultoso a causa de que en estos procesos benignos también se detectan valores elevados de AFP. Existen dos posibilidades para afinar en ese diagnóstico diferencial. Por una parte, las determinaciones del marcador cada dos o tres semanas, dado que las elevaciones de la AFP son temporales en el caso de la patología benigna, mientras que en el hepa-

tocarcinoma son permanentes y, en muchos casos, progresivas. Por otra parte, una segunda posibilidad es detectar, mediante cromatografía, diferencias en las cadenas de hidratos de carbono de la AFP, que son más frecuentemente glucosiladas en el caso de hepatocarcinomas que cuando la AFP se debe a la cirrosis hepática<sup>66</sup>.

### Tumores de células germinales del testículo

Se trata del tumor que ocurre más frecuentemente en los varones de edades comprendidas entre los 15 y 34 años, con una incidencia aproximada en todo el mundo de 4 por 100.000. Estos tumores se clasifican en seminomas (40%), no seminomas (40%) y formas mixtas de los dos anteriores (20%). Los MT de utilidad clínica en estos tumores son la AFP, hCG y la lactatodeshidrogenasa, que tienen interés de cara al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Así, en los tumores no seminomas, se detecta un incremento de las concentraciones séricas preoperatorias de la AFP (> 10 kU/l) o de la hCG (> 5 U/l) en el 57% de los estadios I y en el 80% de los casos de enfermedad metastásica. Además, en los casos en que los MT están elevados, el análisis de sus valores séricos postoperatorios permite evaluar la eficacia de la resección tumoral, ya que la vida media de la AFP es de 4-6 días, y la de la hCG, de uno o dos días<sup>57</sup>. En cuanto al pronóstico de este tumor, recientemente se ha propuesto la clasificación de los pacientes en tres grupos según los valores séricos preoperatorios de los tres MT<sup>67</sup>:

1. Grupo de buen pronóstico (56% de los pacientes; supervivencia total, 92%): AFP < 1.000 µg/l, hCG < 5.000 UI/l y lactatodeshidrogenasa < 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
2. Grupo de pronóstico intermedio (28% de los pacientes; supervivencia total, 80%): AFP entre 1.000 mg/l y 10.000 µg/l, hCG < 50.000 UI/l y lactatodeshidrogenasa entre 1,5 y 10 veces el límite superior de la normalidad.
3. Grupo de mal pronóstico (16% de pacientes; supervivencia total, 48%): AFP > 10.000 µg/l, hCG > 50.000 UI/l y lactatodeshidrogenasa > 10 veces el límite superior de la normalidad.

### Enfermedad trofoblástica

La enfermedad trofoblástica gestacional es una entidad poco frecuente, que comprende tres tumores diferentes: la mola hidatiforme, el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico en el sitio placentario.

Actualmente se considera que la enfermedad trofoblástica es el tumor maligno ginecológico con mayor posibilidad de curación. Este hecho se debe a varios motivos, como la gran sensibilidad que tiene esa neoplasia a los agentes quimioterápicos, sin excluir la cirugía o la radioterapia. Otro motivo que ha favorecido notablemente su tratamiento es que estos tumores producen hCG. Esta hormona es el marcador sérico perfecto: tiene una gran sensibilidad y excelente especificidad fuera del embarazo, lo que permite un control riguroso de la enfermedad.

Así, la determinación seriada de la fracción β de la hCG es imprescindible en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en el seguimiento posterior, que se prolongará uno o dos años. Cualquier elevación de los títulos séricos de β-hCG o estabilización es indicativo de enfermedad trofoblástica persistente.

### Carcinomas no epiteliales de ovario

Estos carcinomas se pueden agrupar en dos tipos principales: los tumores de las células germinales y los derivados de la estroma ovárica.

Los tumores de las células germinales del ovario son la neoplasia ovárica más frecuente en mujeres jóvenes y niñas, y suponen un 20% de los tumores ováricos. Es un grupo de tumores complicado de entender y recordar en su origen histológico. La figura 1 puede ayudar a comprender la clasificación de los diversos tumores germinales en función de su origen<sup>68</sup>.

Estos tumores tienen una histogénesis común y presentan frecuentemente elementos histológicos diferentes en la misma masa tumoral. Dependiendo de la línea tumoral dominante se utilizan distintos marcadores séricos en el manejo de estas neoplasias. La AFP es una glucoproteína producida en el hígado fetal. Se utiliza en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural fundamentalmente, aunque también puede reflejar malformaciones gastrointestinales. La AFP es el marcador

#### LECTURA RÁPIDA

##### Tumores de células germinales del testículo

Los MT de utilidad clínica en estos tumores son la AFP, hCG y la lactatodeshidrogenasa, que tienen interés de cara al diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

En los casos en que los MT están elevados, el análisis de sus valores séricos postoperatorios permite evaluar la eficacia de la resección tumoral, ya que la vida media de la AFP es de 4-6 días, y la de la hCG, de uno o dos días.

##### Enfermedad trofoblástica

La enfermedad trofoblástica gestacional estos tumores producen hCG. Esta hormona es el marcador sérico perfecto: tiene una gran sensibilidad y excelente especificidad fuera del embarazo, lo que permite un control riguroso de la enfermedad.

##### Carcinomas no epiteliales de ovario

Dependiendo de la línea tumoral dominante se utilizan distintos marcadores séricos.

LECTURA RÁPIDA

La AFP se utiliza en el diagnóstico prenatal de defectos del tubo neural fundamentalmente, aunque también puede reflejar malformaciones gastrointestinales. La AFP es el marcador característico de los tumores del seno endodérmico.

La  $\beta$ -hCG es un marcador insustituible en el manejo del coriocarcinoma.

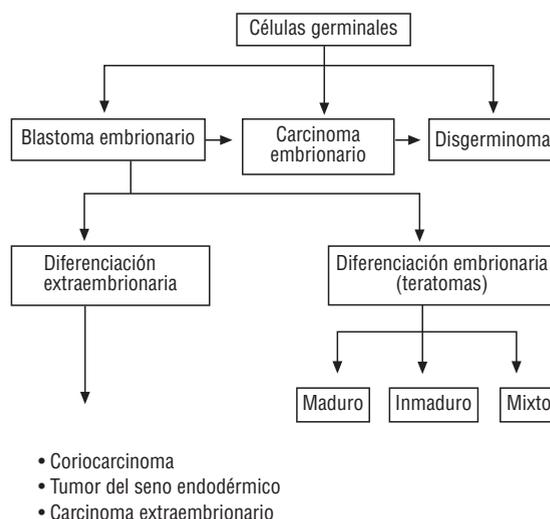
Los tumores derivados de la estroma ovárica son un grupo de tumores que comprenden los tumores de las células de la granulosa, tecomas fibromas.

En el seguimiento de estas pacientes parece ser útil la inhibina.

**Carcinoma epitelial de ovario**

El CA-125 es una glucoproteína expresada en la superficie de las células del epitelio celómico y mülleriano, y cualquier proceso que se desarrolle en esas localizaciones puede liberar CA-125 al suero, incluso durante la menstruación.

**FIGURA 1** Diferenciación de las células germinales.



característico de los tumores del seno endodérmico. Se considera un marcador clínicamente útil para el diagnóstico, para seguir la respuesta al tratamiento y detectar tempranamente las recidivas, lo que la hace imprescindible en el seguimiento de estos tumores. La  $\beta$ -hCG es un marcador insustituible en el manejo del coriocarcinoma. Además, es útil, junto con la AFP, para controlar la evolución del carcinoma embrionario.

Los tumores derivados de la estroma ovárica son un grupo de tumores que comprenden los tumores de las células de la granulosa, tecomas fibromas. El 70% son tumores de la granulosa y su incidencia en Europa es de una por 100.000 mujeres<sup>69</sup>. Se presentan a cualquier edad de la vida, distinguiéndose el tipo juvenil y el adulto. Su tratamiento es quirúrgico, con una extensión razonable en función de la edad de la paciente: desde anexectomía unilateral, si se desea preservar la fertilidad, hasta cirugía de estadificación igual al carcinoma epitelial de ovario. La supervivencia oscila entre el 50 y el 90%. Es un tumor que se caracteriza por presentar recurrencias tardías, ya que un tercio se presenta pasados los 5 años y un quinto, pasados los 10 años<sup>70</sup>. En el seguimiento de estas pacientes parece ser útil la inhibina. La inhibina es una glucoproteína perteneciente a la superfamilia de las proteínas gonadales que modulan la secreción de hormona foliculostimulante en la hipófisis, concretamente

inhibe esa secreción; en cambio, la hormona luteinizante estimula la liberación de inhibina por las células de la granulosa del ovario. Se ha demostrado que la determinación sérica de la inhibina es clínicamente útil en los tumores de la granulosa del ovario. Así, resulta útil en el diagnóstico, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en la detección temprana de recurrencias<sup>71,72</sup>. También se han detectado títulos elevados de inhibina en el carcinoma epitelial de ovario, en proporciones diferentes según el tipo histológico, y se ha propuesto como marcador en los tumores mucinosos, ya que fundamentalmente son negativos para el CA-125<sup>73</sup>.

**Carcinoma epitelial de ovario**

El cáncer epitelial de ovario representa la quinta causa de mortalidad por cáncer en la mujer, con una incidencia de 6-14 casos por 100.000 en Europa. En España se presentan unos 2.000 casos al año, que ocasionan unos 1.200 fallecimientos aproximadamente<sup>74</sup>. El curso clínico inicial es indolente, con sintomatología inespecífica, como hinchazón abdominal, lo que origina que un 66% de las pacientes se encuentren en un estado avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El tratamiento básico del cáncer epitelial de ovario es principalmente quirúrgico. La cirugía tiene un doble objetivo: la extirpación y/o reducción máxima de todo el volumen tumoral, y establecer la extensión del tumor.

Según los resultados del análisis histológico se evaluará la necesidad de tratamiento complementario con quimioterapia.

La supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 40%, siendo el factor pronóstico más importante el estadio de la enfermedad, de forma que la supervivencia alcanza el 90% en los estadios iniciales, frente al 15-20% en los estadios avanzados<sup>75</sup>.

El CA-125 es una glicoproteína expresada en la superficie de las células del epitelio celómico y mülleriano (epitelio del aparato genital, peritoneo, pleura, pericardio), y cualquier proceso que se desarrolle en esas localizaciones, aunque sea benigno, puede liberar CA-125 al suero, incluso durante la menstruación<sup>76</sup>. El CA-125 es el marcador sérico por excelencia en el carcinoma epitelial de ovario. Se encuentra elevado (> 35 UI/ml) en el 80% de las pacientes, incluyendo alrededor del 50% de los casos en estadio inicial<sup>77</sup>. La determinación sérica de este marcador resulta de utilidad en la valoración de una masa pélvica en la mujer para diferenciar entre un proceso benigno y maligno. Así, una masa anexial en una mujer posmenopáusica con CA-125 elevado exige una exploración quirúrgica<sup>78</sup>. Sin embargo, en mujeres premenopáusicas esta utilidad es más limitada porque el CA-125 puede estar elevado, en numerosas ocasiones, por procesos benignos (miomas, endometriosis, menstruación)<sup>76</sup>.

En las pacientes con carcinoma epitelial de ovario y CA-125 elevado preoperatoriamente que precisen quimioterapia complementaria, la evolución de los títulos séricos del marcador refleja la respuesta al tratamiento, de forma que las pacientes que negativizan el marcador en los ciclos iniciales de quimioterapia presentan una mayor supervivencia que las que no negativizan o lo hacen muy lentamente. Es decir, la determinación sérica del CA-125 durante el tratamiento complementario es un factor pronóstico en las pacientes con carcinoma epitelial de ovario<sup>79</sup>. Además, el CA-125 es el parámetro más útil y el único considerado válido en el seguimiento del carcinoma epitelial de ovario después del tratamiento<sup>80</sup>. Su determinación sérica puede indicar recurrencia tumoral varios meses antes que las técnicas de imagen<sup>81</sup>. Sin

embargo, aún no hay consenso sobre si aceptar el diagnóstico de recurrencia tumoral basándose únicamente en la elevación del marcador e iniciar el tratamiento correspondiente.

Por último, desde hace varios años se está considerando la posibilidad de utilizar la determinación sérica del CA-125 como método de cribado del carcinoma epitelial de ovario en la población general. En principio, el cáncer de ovario es una enfermedad que se beneficiaría de un sistema de cribado porque es prácticamente asintomático en sus fases iniciales y su detección en ese momento mejora notablemente el pronóstico de las pacientes. Se estima que sería útil un valor predictivo positivo de al menos el 10%<sup>82</sup>. Sin embargo, el cribado del carcinoma epitelial de ovario es difícil con la determinación única del CA-125 porque únicamente el 50% de los tumores en estadio inicial se acompañan de concentraciones elevadas de CA-125 y no hay un acceso fácil a los ovarios para obtener una muestra citológica o histológica. En cambio, sí se considera útil en las mujeres con una clara incidencia de cáncer familiar de ovario, aunque éstas sólo suponen el 20% de todas las pacientes. También se está considerando la utilidad de combinar la determinación sérica de diferentes MT séricos, como el TAG-72, M-CSF, CA-15.3 y otros, pero sin resultados concluyentes hasta la fecha.

### Adenocarcinoma de endometrio

El cáncer de cuerpo uterino es el tumor ginecológico más frecuente, con una incidencia de unos 6-14 casos por 100.000 mujeres/año. El número de nuevos casos y muertes por año se estima en España en unos 3.300 y 800, respectivamente<sup>74</sup>. El adenocarcinoma de endometrio es el tumor más frecuente en el cuerpo uterino y tiene un alto porcentaje de curación. Ello es debido a que presenta sintomatología temprana en forma de hemorragia vaginal anormal, lo que permite su diagnóstico en un estadio inicial en un 80% de las pacientes. De éstas, se curarán un 80-90%, frente a sólo el 10% de aquellas en quienes el tumor se diagnostica en estadio avanzado. La determinación y la utilidad de los marcadores séricos en el manejo del carcinoma endometrial son limitadas y ninguno tiene

#### LECTURA RÁPIDA

▼ El CA-125 es el marcador sérico por excelencia en el carcinoma epitelial de ovario. Se encuentra elevado (> 35 UI/ml) en el 80% de las pacientes, incluyendo alrededor del 50% de los casos en estadio inicial.

▼ La determinación sérica del CA-125 durante el tratamiento complementario es un factor pronóstico en las pacientes con carcinoma epitelial de ovario.

▼ Desde hace varios años se está considerando la posibilidad de utilizar la determinación sérica del CA-125 como método de cribado del carcinoma epitelial de ovario en la población general.

#### Adenocarcinoma de endometrio

La determinación y la utilidad de los marcadores séricos en el manejo del carcinoma endometrial son limitadas y ninguno tiene aceptación completa. El principal marcador tumoral analizado es el CA-125.

## ▶▶ LECTURA RÁPIDA

**Carcinoma de cérvix**

El marcador tumoral más ampliamente utilizado en el cáncer de cérvix es una fracción de un antígeno tumoral (TA-4) purificado de carcinoma escamoso de cérvix (SSC). Se detectan títulos séricos elevados en el 53% de los tumores primarios y en el 81% de las recurrencias.



La determinación de SSC carece de utilidad en el cribado del carcinoma de cérvix, pero los valores pretratamiento parecen predecir la afectación ganglionar.



El marcador SCC no es útil en el manejo del adenocarcinoma cervical por no tratarse de un tumor escamoso.

aceptación completa. El principal marcador tumoral analizado es el CA-125. Sin embargo, el beneficio de esta determinación es dudoso. Por una parte, es inútil como método de diagnóstico temprano porque inicialmente sólo se eleva en un porcentaje muy pequeño de pacientes. Además, tampoco parece tener utilidad en el seguimiento, porque, aunque el 60% de las pacientes presentan títulos de CA-125 elevados en el momento de la recurrencia tumoral, su análisis seriado no ha demostrado un beneficio en el pronóstico de las pacientes<sup>81</sup>. Sin embargo, su determinación es común en el seguimiento de estas pacientes en los centros oncológicos, y está pendiente de confirmarse su utilidad preoperatoria para discriminar qué pacientes precisarán linfadenectomía peritoneal durante la cirugía.

**Carcinoma de cérvix**

El carcinoma de cérvix es el tumor maligno del aparato genital más frecuente en los países subdesarrollados. En los países desarrollados, se sitúa por detrás del carcinoma endometrial e incluso del ovárico. Esta diferencia se debe a la detección de las lesiones precursoras mediante las campañas de detección temprana a través de la citología cervicovaginal periódica. La incidencia en España oscila entre 7 y 15 casos por 100.000. En España se estima que se producen unos 2.000 casos nuevos al año, que ocasionarán 950 fallecimientos<sup>74</sup>. La mayoría son tumores escamosos y, en la actualidad, se considera que su origen está fuertemente ligado a la infección por diferentes tipos del virus del papiloma humano. El pronóstico de las pacientes con carcinoma escamoso de cérvix, al igual que el carcinoma de ovario y endometrio, es bueno cuando se diagnostica en un estadio inicial, alcanzando el 90% de supervivencia a los 5 años, pero es nefasto en estadios avanzados. El marcador tumoral más ampliamente utilizado en el cáncer de cérvix es una fracción de un antígeno tumoral (TA-4) purificado de carcinoma escamoso de cérvix (SSC). Se detectan títulos séricos elevados en el 53% de los tumores primarios y en el 81% de las recurrencias<sup>83</sup>. La determinación de SSC carece de utilidad en el cribado del carcinoma de cérvix, pero los valores pretratamiento parecen predecir

la afectación ganglionar<sup>84</sup>. También se ha demostrado en estudios retrospectivos que el análisis seriado de SCC en el seguimiento de pacientes tratadas detecta la posible recurrencia tumoral unos 6 meses antes que las técnicas de imagen, incluso en las pacientes con concentraciones normales de SCC pretratamiento. Sin embargo, no se ha demostrado que esta detección temprana suponga una mejora en el pronóstico de las pacientes.

El segundo tipo más frecuente de carcinoma de cérvix es el adenocarcinoma. Su frecuencia relativa está aumentando en los últimos años respecto al tipo escamoso, quizá como consecuencia de la dificultad en el cribado por su localización endocervical. El marcador SCC no es útil en el manejo del adenocarcinoma cervical por no tratarse de un tumor escamoso. En varios estudios en que se analizó el CA-125 en este tumor se observó que sus títulos séricos preoperatorios podrían tener valor pronóstico<sup>85</sup>.

**Bibliografía**

1. Magdelénat H. Tumor markers in oncology: past, present and future. *J Immunol Methods* 1992;150:133-43.
2. Ascheim S, Zondek B. Das Hormon des Hypophysen-vorderlappens: testobjekt zum Nachweis des Hormons. *Klin Wochenschr* 1927;6:248-52.
3. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: «diabetes of bearded women». *Lancet* 1928;215:1022-3.
4. Gutman AB, Gutman EB. An «acid» phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938;17:473-8.
5. Abelev GI. Production of embryonal serum alpha globulin by hepatomas. Review of experimental and clinical data. *Cancer Res* 1963;28:1344-50.
6. Gold P, Freeman SO. Demonstration of tumour-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological intolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:439-45.
7. Köhler H, Millstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of pre-defined specificity. *Nature* 1975;256:495.
8. Bast R, Ravdin P, Hayes D, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 updates of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.

9. Ruibal A. Consideraciones acerca de los marcadores tumorales en el cáncer de mama. Madrid: Grafur, 1990.
10. Vizoso F, Allende MT, Díez MC, Ruibal A. Evidence of a correlation between CA 15.3 and estradiol serum levels in women with fibrocystic (non macrocystic) mastopathy. *Int J Biol Markers* 1991;6:33-4.
11. Vizoso F, Allende MT, Fueyo A, Riera L, López-Otín C, Ruibal A. Evidence of a correlation between CA 15.3 and prolactin serum levels after TRH administration in women with gross cystic breast disease. *Int J Biol Markers* 1991;6:31-2.
12. Buffaz P, Gauchez A, Caravel J, Vuillez JP, Cura C, Agrius-Delord C, et al. Can tumor marker assays be a guide in the prescription of bone scan for breast and lung cancers? *Eur J Nucl Med* 1999;26:8-11.
13. Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Sagripanti A, Anselmi L. A multistep therapy with subcutaneous low dose recombinant interleukin-2, 5-fluorouracil and leucovorin prolongs the response of metastatic colorectal cancer patients: a pilot study. *Biomed Pharmacother* 1998;52:311-6.
14. Molina R, Farrus B, Filella J, Zanon G, Pahaisa J, Latre M, et al. Carcinoembryonic antigen in tissue and serum from breast cancer patients relationship with steroid receptors and clinical applications in the prognosis and early diagnosis of relapse. *Anticancer Research* 1999;19:2557-62.
15. Cheung KL, Graves CR, Robertson JF. Tumor marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000;26:91-102.
16. Sütterlin M, Bussen S, Trott S, Caffier H. Predictive value of CA 15.3 in the follow up of invasive breast cancer. *Anticancer Research* 1999;19:2567-70.
17. Bast R, Ravdin P, Hayes D, Battes S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
18. Stearns V, Yamauchi H, Hayes D. Circulating tumor markers in breast cancer: accepted utilities and novel prospects. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:239-59.
19. Robertson JF, Jaeger W, Szymendera JJ, Selby C, Loleman R, Howell A, et al. The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumor markers. *European Group for Serum Tumor Markers in Breast Cancer. Eur J Cancer* 1999;35:47-53.
20. Lauro S, Trasatti L, Bordin F, Lanzetta G, Bria E, Gelibter A, et al. Comparison of CEA, MCA, CA15-3 and CA 27-29 in follow-up and monitoring therapeutic response in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1999;19:3511-6.
21. Ebeling F, Schmitt UM, Untch M, Nagel D, Fateh-Moghadam A, Stieber P, et al. Tumor markers CEA and CA15-3 as prognostic factors in breast cancer-univariate and multivariate analysis. *Anticancer Res* 1999; 19:2545-50.
22. Horobin JM, Browning ML, McFarlane NP, Smith G, Preece PE, Wood RA, et al. Potential use of tumor marker CA 15.3 in the staging and prognosis of patients with breast cancer. *JR Coll Surg Edinb* 1991;36: 219-21.
23. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, McDermott, O'Higgins N. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res* 2000;2:252-7.
24. Mc Laughlin R, Mc Grath J, Grimes H, Given HF. The prognostic value of the tumor marker CA 15-3 at initial diagnosis of patient with breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000;15:340.
25. Shering SG, Sherry F, McDermott EW, O'Higgins NJ, Duffy MJ. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome of patients with breast carcinoma. *Cancer* 1998;83:2521-7.
26. Hilkens J, Ligtenberg MJ, Vos HL, Lituin SV. Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property. *Trends Biochem Sci* 1992;17:359-63.
27. Taylor-Papadimitriou J, Burchell J, Miles DW, Dalziel M. MUC1 and cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999;1455:301-13.
28. Spicer AP, Rowse GJ, Lidner TK, Gendler SJ. Delayed mammary tumor progression in Muc-1 null mice. *J Biol Chem* 1995;270:3093-101.
29. Schwartz MK. Circulating and tissue markers in the longitudinal management of breast cancer patients. *Adv Exp Med Biol* 1994; 353:47-53.
30. Allende MT, Fernández Llana, Rodríguez Álvarez JM, Ruiz MC, Vizoso F, Ruibal A. BCM-Imx and CA 15.3 serum levels in patients with breast cancer: a comparative study. *Bull Cancer* 1991;78:743-5.
31. Vizoso F, Ildefonso C, Martínez A. Proteínas inducibles por andrógenos y cáncer de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1998;11:20-6.
32. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MC, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostate disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-7.
33. Vashi AR, Wonjono KL, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, et al. Determination of the «reflex range» and appropriate cut-points for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997;49:19-27.
34. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267:2215-20.
35. Thomas CMG, Sweep CGJ. Serum tumor markers: past, state of the and future. *Int J Biol Markers* 2001;16:73-86.

36. Van Lersel MP, Thomas CMG, Segers MFG, Witjes WPJ, Debryne FMJ, Oosterhof GON. The use of «ultrasensitive» prostate-specific antigen assays in the detection of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1996;77:418-22.
37. Gold P. Specific caicinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122:467-81.
38. Cutait R, Alves VA, Lopes LC, et al. Restaging of colorectal cancer based on the identification of lymph node micrometastases though immunoperoxidase staining of CEA and cytokeratins. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:917-20.
39. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:272-7.
40. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 1997 update and recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:793-5.
41. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-2.
42. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2000 update of American Society of Clinical oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3586-8.
43. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
44. Schwartz MK. Current status of tumor markers. *Scand J Clin Lab Invest* 1995;221:5-12.
45. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978;299:448-51.
46. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Gordon PH, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigens levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1984;199:375-81.
47. Filella X, Fuster J, Molina R, Gram JJ, García-Valdecasas JC, Granda L, et al. TAG-72, CA 19.9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. *Acta Oncologica* 1994;33:747-51.
48. Díez M, Cerdán FJ, Pollán M, Maestro ML, Ortega MD, Martínez S, et al. Ostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 1994;14:2819-25.
49. Chapman MAS, Buckley D, Hensos DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumor stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:1346-9.
50. Allende T, García Muñoz JL, Del Casar JM, et al. Niveles séricos preoperatorios del CEA y pronóstico en el cáncer colorrectal. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:358-64.
51. Bleiberg H. Continuing the fight against advanced colorectal cancer: new and future treatment options. *Anticancer Drugs* 1997;9:18-28.
52. Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G. Treatment of colorectal cancer. Current guidelines and future prospects for drugtherapy. *Drugs* 1997;53:593-607.
53. Ruibal Morell A. Los marcadores tumorales de secreción: algo más que indicadores clínicos. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:349-52.
54. Von Kleist S, Hesse Y, Kananeeh H. Comparative evaluation of four tumor markers, CA242, CA19.9, TPA, and CEA in carcinomas of the colon. *Anticancer Res* 1996; 16: 2325-32.
55. Andicoechea A, Vizoso F, Alexandre E, Cuesta E, Cruz Díez M, Riera L, et al. Preoperative carbohydrate antigen 195 (CA195) and CEA serum levels as prognostic factors in patients with colorectal cancer. *Int J Biol Markers* 1998;158-64.
56. González A, Vizoso F, Manzanares J, Ruibal A, Balibrea JL. TAG-72 como marcador tumoral en el cáncer colorrectal. Estudio comparativo con el CEA. *Cir Esp* 1997;62:180-4.
57. Sturgeon C, Aronson AC, Duffy MJ, et al. European Group on tumour markers: consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19:2785-820.
58. Wobbes T, Thomas CMG, Sefers MFG, Naggast FM. Evaluation of seven tumor markers (CA50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1992;69:2036-41.
59. González A, Vizoso F, Allende MT, Sánchez MT, Balibrea JL, Ruibal A. Preoperative CEA and TAG-72 serum levels as prognostic indicators in resectable gastric carcinoma. *Int J Biol Markers* 1996;165-71.
60. González A, Vizoso F, Ais Conde G, Allende MT, Sánchez MT, Balibrea JL, et al. TAG-72 y CEA como marcadores tumorales en el cáncer gástrico. *Cir Esp* 1996;59:473-7.
61. Kawa S, Tokoo M, Hasebe O, Hayashi K, Imai H, Oguchi H, et al. Comparative study of CA242 and CA 19.9 for the diagnosis of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1994;70:481.
62. Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ. CA242, a new tumor marker for pancreatic cancer: a comparison with CA19.9, CA 50 and CEA. *Br J Cancer* 1994;69:515.
63. Andicoechea A, Vizoso F, Alexandre E, Martínez A, Cruz Díez M, Riera L, et al. Comparative study of carbohydrate antigen 195 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *World J Surg* 1999;23:227-32.
64. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoffnagle HJ, Dusheiko GM, Lotze MT. Hepatocellular carcinoma. *Ann Int Med* 1988;108:390-401.
65. Ince N, Wands JR. The increasing incidence of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:798-9.

66. Lamerz R. AFP isoforms and their clinical significance (overview). *Ticancer Res* 1997; 17:2927-30.
67. Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis, and therapy. *Oncology* 1999;13:1689-94.
68. Disaia P, Creasman W. *Oncología ginecológica clínica*. 4.ª ed. Mosby, 1994; p. 425.
69. Ole G, Kaneli H, Schenker JG. Granulosa cell tumor in Israel: an study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983;15:278-86.
70. Schwartz PE. Sex cords stromal tumors of the ovary. En: Piver MS, editor. *Ovarian malignancies, diagnostic and therapeutic advances*. Churchill-Livingstone, 1987; p. 251-71.
71. Lappöhn RE, Burger HG, Bouman J, Bangah M, Krans M, De Bruijm HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med* 1989;321:790-3.
72. Boffess JE, Soules MR, Gojj BA, Greer BE, Cain JM, Tamini HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;64:64-9.
73. Phocas I, Sarandanou A, Sikiotis K, Rizos A, Kaiambokis A, Zourlas PAA. Comparative study of serum alphabeta immunoreactive inhibin and tumor associated antigens CA125 and CEA in ovarian cancer. *Anticancer Res* 1996;16:3827-31.
74. Black RS, Bray F, Ferlay J, Parkin AM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;7:1075-107.
75. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
76. Jacobs I, Bast RC. The CA125 tumor-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
77. Bast RC, Klug TL, St. John ER, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883.
78. Schutter EMJ, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Grombach G, Mobus V, et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound and serum CA125 in postmenopausal women with a pelvic mass. *Cancer* 1994; 74:1398-406.
79. Rustin GJ, Neltrop AE, Bentzen SM, Piccart MJ, Bertelsen K. Use of tumor markers in monitoring the course of ovarian cancer. *Nn Oncol* 1999;10(Suppl):21-7.
80. NIH Consensus Development Panel of Ovarian Cancer. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S4-14.
81. Sturgeon C, Aronsson AC, Duffy MJ, Hansson LO, Klapdor R, Van Dalen A. European Group on Tumor Markers: consensus recommendations. *Anticancer Res* 1999;19:2785-820.
82. Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Kemsley P, Reynolds C, Grudzinskas J, et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988;1:268-71.
83. Bolli JA, Doering AL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Kelly B, et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994;55:169-73.
84. Duk JM, Groenier KH, de Bruijn H, Hollema H, ten Hoor KA, et al. Pre-treatment serum squamous cell carcinoma antigen: a newly identified prognostic factor in early stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:118-9.
85. Duk JM, De Bruijn H, Fleuren GJ, Aalders JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic significance of pre-treatment serum CA125, squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer* 1990;65:1830-7.